

04.03.03

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

RECEIVED

21 MAR 2003

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月 5日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-058487

[ST.10/C]:

[JP2002-058487]

出 願 人

Applicant(s):

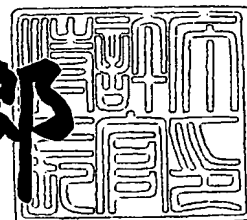
小野薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月18日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3008781

【書類名】 特許願

【整理番号】 ONP4121

【提出日】 平成14年 3月 5日

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【国際特許分類】 C07D207/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 谷 耕輔

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 小林 馨

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 丸山 透

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 神戸 透

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 小川 幹男

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【代理人】

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 大家 邦久

【電話番号】 03(3669)7714

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 043731

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710265

【プルーフの要否】 要

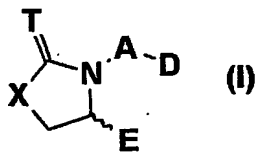
【書類名】 明細書

【発明の名称】 8-アザプロスタグランジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



(式中、Tは

- 1) 酸素原子、または
- 2) 硫黄原子を表わし、

Xは

- 1) $-\text{CH}_2-$ 基、
- 2) $-\text{O}-$ 基、または
- 3) $-\text{S}-$ 基を表わし、

Aは A^1 または A^2 を表わし、

A^1 は

- 1) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルキレン基、

- 2) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルケニレン基、または

- 3) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルキニレン基を表わし、

A^2 は $-\text{G}^1-\text{G}^2-\text{G}^3-$ 基を表わし、

G^1 は

- 1) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1～4アルキレン基、

2) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルケニレン基、または

3) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルキニレン基を表わし、

G^2 は

1) -Y-基、

2) -環1-基、

3) -Y-環1-基、

4) -環1-Y-基、または

5) -Y-C1～4アルキレン-環1-基を表わし、

Yは

1) -S-基、

2) -SO-基、

3) -SO₂-基、

4) -O-基、または

5) -NR¹-基を表わし、

R¹は

1) 水素原子、

2) C1～10アルキル基、または

3) C2～10アシル基を表わし、

G^3 は

1) 単結合、

2) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1～4アルキレン基、

3) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルケニレン基、または

4) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルキニレン基を表わし、

DはD¹またはD²を表わし、

D¹は

- 1) -COOH基、
- 2) -COOR²基、
- 3) テトラゾール-5-イル基、または
- 4) -CONR³SO₂R⁴基を表わし、

R²は

- 1) C1~10アルキル基、
- 2) フェニル基、
- 3) フェニル基で置換されたC1~10アルキル基、または
- 4) ビフェニル基を表わし、

R³は

- 1) 水素原子、または
- 2) C1~10アルキル基を表わし、

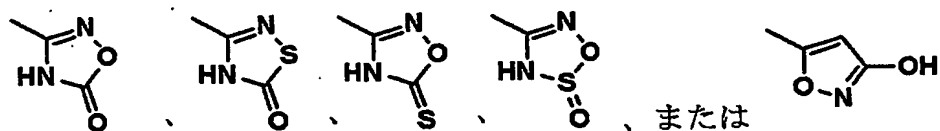
R⁴は

- 1) C1~10アルキル基、または
- 2) フェニル基を表わし、

D²は

- 1) -CH₂OH基、
- 2) -CH₂OR⁵基、
- 3) 水酸基、
- 4) -OR⁵基、
- 5) ホルミル基、
- 6) -CONR⁶R⁷基、
- 7) -CONR⁶SO₂R⁸基、
- 8) -CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_m-OH基、
- 9) -O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H基、
- 10) -COOR⁹基、
- 11) -OCO-R¹⁰基、
- 12)

【化2】



を表わし、

R^5 はC1～10アルキル基を表わし、

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、または

2) C1～10アルキル基を表わし、

R^8 はフェニル基で置換されたC1～10アルキル基を表わし、

R^9 は

1) C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC1～10アルキル基、または

2) C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたビフェニル基を表わし、

R^{10} は

1) フェニル基、または

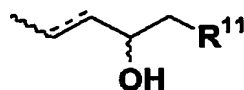
2) C1～10アルキル基を表わし、

m は1または2の整数を表わし、

E は E^1 または E^2 を表わし、

E^1 は

【化3】



を表わし、

R^{11} は

1) C1～10アルキル基、

2) C1～10アルキルチオ基、または

3) C3～8シクロアルキル基で置換されたC1～10アルキル基を表わし、
E²は

1) U¹-U²-U³基、または

2) 環3基を表わし、

U¹は

1) C1～4アルキレン基、

2) C2～4アルケニレン基、

3) C2～4アルキニレン基、

4) -環2-基

5) C1～4アルキレン基-環2-基、

6) C2～4アルケニレン基-環2-基、または

7) C2～4アルキニレン基-環2-基を表わし、

U²は

1) 単結合、

2) -CH₂-基、

3) -CHOH-基、

4) -O-基、

5) -S-基、

6) -SO-基、

7) -SO₂-基、

8) -NR¹²-基、または

9) カルボニル基を表わし、

R¹²は

1) 水素原子、

2) C1～10アルキル基、または

3) C2～10アシル基を表わし、

U³は

1) C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基またはNR¹³R¹⁴基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい

C1～8アルキル基、

2) C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基または $-NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC2～8アルケニル基、

3) C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基または $-NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC2～8アルキニル基、

4) 環3基で置換されているC1～8アルキル基、または

5) 環3基を表わし、

R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、または

2) C1～10アルキル基を表わし、

環1、環2、または環3は下記の(1)～(22)から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく：

1) C1～10アルキル基、

2) C2～10アルケニル基、

3) C2～10アルキニル基、

4) C1～10アルコキシ基、

5) C1～10アルキルチオ基、

6) ハロゲン原子、

7) 水酸基、

8) ニトロ基、

9) $-NR^{15}R^{16}$ 基、

10) C1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、

11) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルキル基、

12) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、

13) $-NR^{15}R^{16}$ 基で置換されたC1～10アルキル基、

14) 環4基、

15) -O-環4基、

16) 環4基で置換されたC1~10アルキル基、

17) 環4基で置換されたC2~10アルケニル基、

18) 環4基で置換されたC2~10アルキニル基、

19) 環4基で置換されたC1~10アルコキシ基、

20) -O-環4基で置換されたC1~10アルキル基、

21) COOR¹⁷基、

22) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルコキシ基、

R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、または

2) C1~10アルキル基を表わし、

環4は下記1)~9)から選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく

:

1) C1~10アルキル基、

2) C2~10アルケニル基、

3) C2~10アルキニル基、

4) C1~10アルコキシ基、

5) C1~10アルコキシ基で置換されたC1~10アルキル基、

6) ハロゲン原子、

7) 水酸基、

8) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルキル基、

9) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルコキシ基で置換されたC1~10アルキル基、

環1、環2、環3および環4は、各々独立して

1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリアル、または

2) 1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルを表わす。

ただし、

- 1) Eが E^2 を表わし、 E^2 が $U^1-U^2-U^3$ 基を表わし、かつ U^1 がC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表すとき、 U^2 は $-CHOH-$ 基を表わさず、
- 2) U^3 が少なくともひとつの水酸基によって置換されたC1~8アルキル基を表すとき、 U^1-U^2 はC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表さず、
- 3) Aが A^1 を表わし、かつDが D^1 を表わすとき、Eは E^1 を表わさず、
- 4) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2-$ 基を表わし、Dが D^1 を表わし、 D^1 が $COOH$ 基を表わし、Aが A^1 を表わし、 A^1 が直鎖のC2-8アルキレン基を表わし、Eが E^2 を表わし、 E^2 が $U^1-U^2-U^3$ を表わし、 U^1 がC1~4アルキレン基を表わし、かつ U^3 がC1~8アルキル基を表わすとき、 U^2 は単結合、 $-CH_2-$ 基、 $-NR^{12}-$ 基、またはカルボニル基を表わさず、
- 5) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2-$ 基を表わし、Dが D^1 を表わし、 D^1 が $COOH$ 基を表わし、Aが A^2 を表わし、 G^1 がC1~4アルキレン基を表わし、 G^2 が $-O-$ 基または $-NR^1-$ 基を表わし、 G^3 が単結合またはC1~4アルキレン基を表わし、Eが E^2 を表わし、 E^2 が $U^1-U^2-U^3$ を表わし、 U^1 がC1~4アルキレン基を表わし、かつ U^3 がC1~8アルキル基を表わすとき、 U^2 は単結合、 $-CH_2-$ 基、 $-NR^{12}-$ 基、またはカルボニル基を表わさず、
- 6) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2-$ 基を表わし、Dが D^1 を表わし、Eが E^2 を表わし、 E^2 が $U^1-U^2-U^3$ を表わし、 U^1 がC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表わし、かつ U^2 が $-CO-$ 基を表わすとき、Aが A^1 を表わさない。)

で示される8-アザプロスタグランジン、それらの非毒性塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

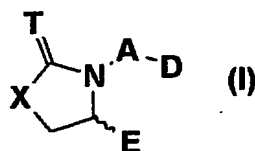
本発明は、8-アザプロスタグランジン誘導体に関する。

さらに詳しくは、

(1) 一般式 (I)

【0002】

【化4】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される 8-アザプロスタグランジン誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0003】

【従来の技術】

プロスタグランジン E_2 (PGE_2 と略記する。) は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

【0004】

近年の研究の中で、 PGE 受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して 4 つあり、それぞれ、 EP_1 、 EP_2 、 EP_3 、 EP_4 と呼ばれている (Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995))。

【0005】

EP_2 受容体は、 $TNF-\alpha$ 産生抑制、 $IL-10$ 産生増強に関与していると考えられているため、 EP_2 受容体に結合する化合物は、免疫疾患 (筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、神経細胞死、早産、流産、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺

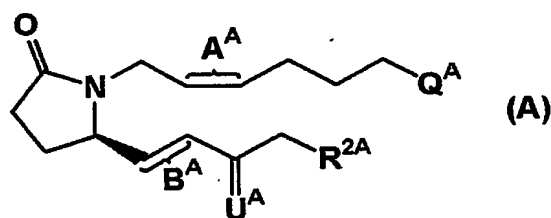
傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、ショック、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、循環器系疾患（高血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等）、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患（骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ページェット症、硬直性脊椎炎、癌骨転移、変形性関節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等）等の予防および／または治療に有用であると考えられている。さらに、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、骨移植代替療法、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用であると考えられる。

【0006】

8-アザプロスタグランジン誘導体として、例えば、特開昭53-21159号明細書には、次式（A）

【0007】

【化5】



（式中、 Q^A は、 $-COOR^{3A}$ 、テトラゾール-5-イルおよび $-CONHR^{4A}$ からなる群より選択され；

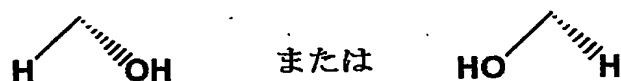
A^A は単結合またはシス二重結合であり；

B^A は単結合またはトランス二重結合であり；

U^A は

【0008】

【化6】



であり、

R^{2A} は、 α -チエニル、フェニル、フェノキシ、モノ置換フェニルおよびモノ置換フェノキシからなる群より選択され、該置換基は、クロル、フルオル、フェニル、メトキシ、トリフルオロメチルおよび炭素数1ないし3のアルキルからなる群より選択され；

R^{3A} は水素、炭素数1ないし5のアルキル、フェニルおよびp-ピフェニルからなる群より選択され；

R^{4A} は $-COR^{5A}$ および $-SO_2R^{5A}$ からなる群より選択され；

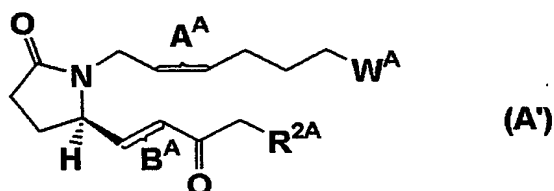
R^{5A} はフェニルおよびC1ないし5のアルキルからなる群より選択される。）

で示される化合物およびそのC5エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾール-5-イル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が、記載されている。

【0009】

さらに、同明細書には、次式(A'))

【化7】



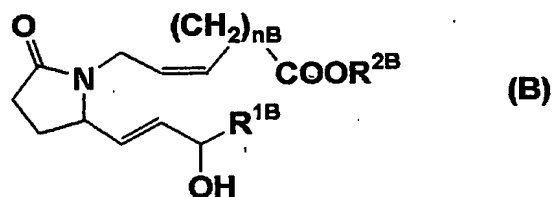
(式中、 W^A は、 $-COOR^{3A}$ 、テトラゾール-5-イル、N-(アシルオキシメチル)テトラゾール-5-イル(アシルオキシ基が炭素数2~5である)、N-(フタリジル-5-イル)-テトラゾール-5-イルおよびN-(テトラヒドロピラン-5-イル)-テトラゾール-5-イルからなる群から選択され、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物およびそのC 5エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾルー5-イル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が記載されている。

【0010】

また、特開昭52-5764号明細書には、次式(B)

【化8】



(式中、R^{1B}は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1～10個の炭素原子を有する脂肪炭化水素残基あるいは3～7個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素であって、これらは次のものすなわち

【0011】

- a) 直鎖状または分岐鎖状の1～5の炭素原子を有するアルコキシ-、アルキルチオ-、アルケニルオキシ-、あるいはアルケニルチオ残基、
- b) フェノキシ残基（これはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子、場合によってはハロゲン置換されたフェノキシ残基あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ残基によってモノ-あるいはジ-置換されていてよい）、
- c) フリルオキシ-、チエニルオキシ-あるいはベンジルオキシ残基（これらはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換アルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によって核がモノ-あるいはジ-置換されていてよい）、
- d) トリフルオルメチル-あるいはペンタフルオルエチル基、
- e) 3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、
- f) フェニル-、チエニル-あるいはフリル残基（これらはそれ自身1～3個の

炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によってモノーあるいはジー置換されていてよい)

によって置換されていてよく、

R^{2B} は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1～6個の炭素原子を有する脂肪族あるいは環状脂肪族炭化水素残基あるいは7もしくは8個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素残基であり、そして

nB は2、3あるいは4なる数である。)

で示されるピロリドンならびにこれらの化合物の遊離の酸およびそれらの生理学的に受容され得る金属塩あるいはアミン塩が記載されている。

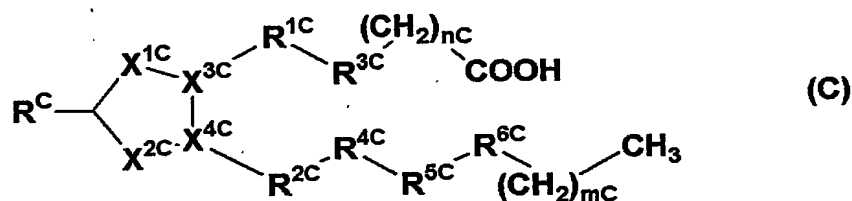
【0012】

さらに、特開昭52-73865号および特開昭52-133975号明細書にも、同様のピロリドン誘導体が記載されている。

【0013】

また、EP572365号明細書には、次式(C)

【化9】



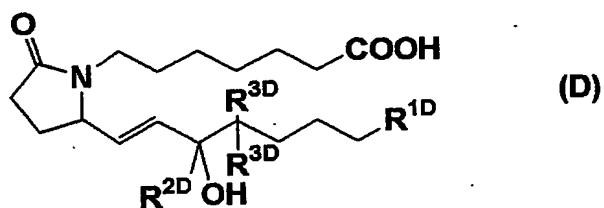
(式中、 X^{1C} および X^{2C} は CH_2 基または CO 基であり、 X^{3C} は窒素原子または CH 基、 R^C は水素原子または水酸基であり、 R^{1C} および R^{2C} は CH_2 基または CO 基であり、 R^{3C} は CH_2 基、 NH 基または酸素原子であり、 R^{4C} は NH 基、 CH_2 基または CO 基であり、 R^{5C} は CH_2 基または NH 基であり、 R^{6C} は CH_2 基または CO 基であり、 mC は0～4、 nC は0～5である。)

で示される化合物およびその薬学的に許容される塩が記載されている。

【0014】

また、GB1523178号明細書には、次式(D)

【化10】



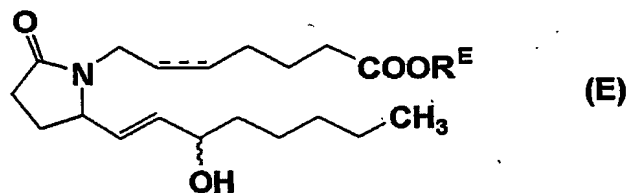
(式中、 R^{1D} が水素原子またはエチル基を表わすとき、 R^{2D} は水素原子またはメチル基、および R^{3D} は水素原子を表わし、
または R^{1D} はメチル基を表わすとき、 R^{2D} が水素原子、および R^{3D} がメチル基を表わす。)

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩が開示されている。特開昭51-127068号、特開昭51-128961号および特開昭52-100467号明細書にも、同様の8-アザプロスタン酸誘導体が開示されている。

【0015】

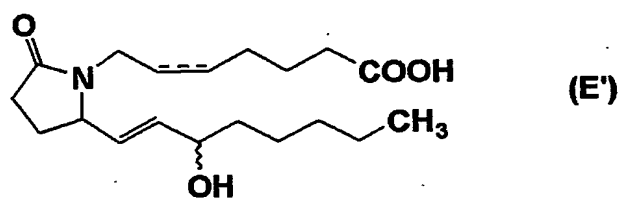
さらに、特開昭51-1461号明細書には、次式(E)、(E')および(E'')

【化11】



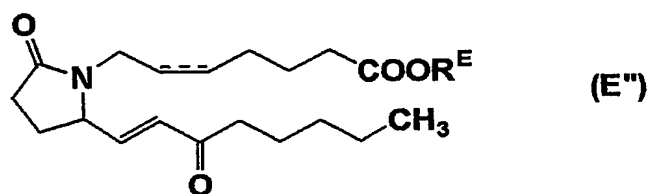
【0016】

【化12】



【0017】

【化13】



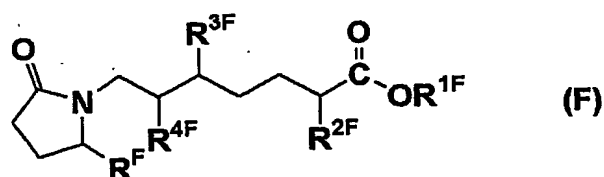
(ただし、 R^E はエステル残基を表わし、点線は二重結合が存在するかまたは存在しないことを表わし、波線は α -配位または β -配位を表わす。)

で示される化合物が開示されている。

【0018】

また、特開昭52-142060号明細書には、次式(F)

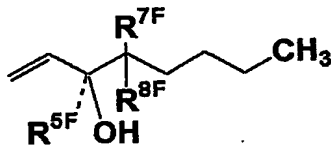
【化14】



(式中 R^{1F} は水素原子、メチル基またはエチル基を、 R^{2F} 、 R^{3F} および R^{4F} は同一または異なって夫々水素原子またはメチル基を示し、 R^F は次式

【0019】

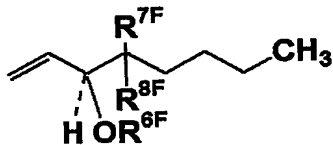
【化 15】



および

【0020】

【化 16】



(式中 R^{5F} は水素原子、メチル基またはエチル基を、 R^{6F} はメチル基、エチル基またはアセチル基を示し、 R^{7F} および R^{8F} は相異なって夫々水素原子または炭素数1～3の直鎖アルキル基を示す。)

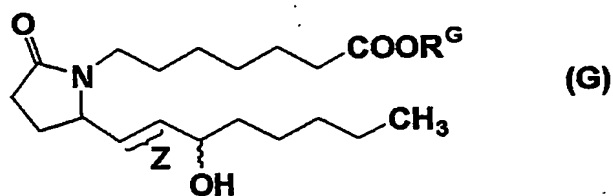
から成る群から選ばれた基を示す。ただし R^{7F} および R^{8F} が共に水素原子を示す場合 R^{5F} はメチル基またはエチル基を示し、また、 R^{5F} がメチル基を、 R^{2F} 、 R^{3F} 、 R^{4F} 、 R^{7F} および R^{8F} がすべて水素原子を示す場合は、 R^{1F} はエチル基を示す物とする。)

で示されるプロスタグランジン誘導体が記載されている。さらに、特開昭51-138671号明細書にも同様のプロスタグランジン誘導体が記載されている。

【0021】

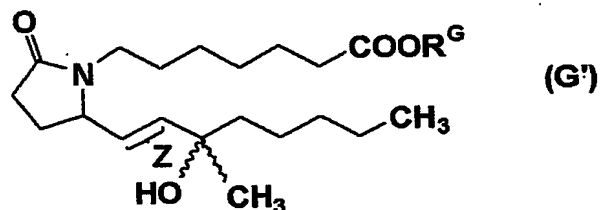
また、特開昭51-143663号明細書には、次式(G)および(G')

【化 17】



【0022】

【化 18】



(各式中 R^G は水素、1ないし4の炭素原子の低級アルキル基、或いは R^G が水素である化合物の場合の医薬として許容されうる非毒性塩であり；Zはトランス二重結合或いは飽和結合であり；波線は α 或いは β 配位、或いはその混合物を表わす)

で示される群から選ばれるラセミ体化合物が記載されている。

【0023】

【本発明の目的】

本発明者らは、 EP_2 受容体の特異的に結合し、また強いアゴニスト活性を示す化合物を見出すべく鋭意研究した結果、一般式(I)で示される8-アザプロスタグランジン誘導体が、この目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。さらに、本発明者らは、 EP_2 受容体に結合し、かつ EP_4 受容体にも結合する化合物も見出した。 EP_2 および EP_4 両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患に対して相加または相乗効果が期待できる。

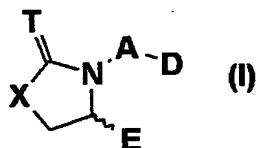
【0024】

【発明の開示】

本発明は、

(1) 一般式 (I)

【化 1】



(式中、Tは

- 1) 酸素原子、または
- 2) 硫黄原子を表わし、

Xは

- 1) $-\text{CH}_2-$ 基、
- 2) $-\text{O}-$ 基、または
- 3) $-\text{S}-$ 基を表わし、

Aは A^1 または A^2 を表わし、

A^1 は

- 1) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルキレン基、
- 2) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルケニレン基、または
- 3) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アルキニレン基を表わし、

A^2 は $-\text{G}^1-\text{G}^2-\text{G}^3-$ 基を表わし、

G^1 は

- 1) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1～4アルキレン基、
- 2) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルケニレン基、または

3) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルキレン基を表わし、

G^2 は

- 1) -Y-基、
- 2) -環1-基、
- 3) -Y-環1-基、
- 4) -環1-Y-基、または
- 5) -Y-C1～4アルキレン-環1-基を表わし、

Yは

- 1) -S-基、
- 2) -SO-基、
- 3) -SO₂-基、
- 4) -O-基、または
- 5) -NR¹-基を表わし、

R¹は

- 1) 水素原子、
- 2) C1～10アルキル基、または
- 3) C2～10アシル基を表わし、

G^3 は

- 1) 単結合、
- 2) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1～4アルキレン基、
- 3) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルケニレン基、または
- 4) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルキニレン基を表わし、

DはD¹またはD²を表わし、

D¹は

- 1) -COOH基、

2) $-\text{COOR}^2$ 基、

3) テトラゾール-5-イル基、または

4) $-\text{CONR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ 基を表わし、

R^2 は

1) C1~10アルキル基、

2) フェニル基、

3) フェニル基で置換されたC1~10アルキル基、または

4) ビフェニル基を表わし、

R^3 は

1) 水素原子、または

2) C1~10アルキル基を表わし、

R^4 は

1) C1~10アルキル基、または

2) フェニル基を表わし、

D^2 は

1) $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基、

2) $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 基、

3) 水酸基、

4) $-\text{OR}^5$ 基、

5) ホルミル基、

6) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 基、

7) $-\text{CONR}^6\text{SO}_2\text{R}^8$ 基、

8) $-\text{CO}-(\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_m-\text{OH}$ 基、

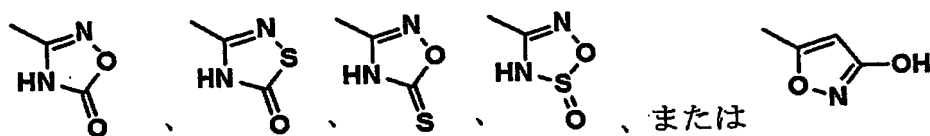
9) $-\text{O}-(\text{CO}-\text{アミノ酸残基}-\text{NH})_m-\text{H}$ 基、

10) $-\text{COOR}^9$ 基、

11) $-\text{OCO}-\text{R}^{10}$ 基、

12)

【化2】



を表わし、

R^5 はC1～10アルキル基を表わし、

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、または

2) C1～10アルキル基を表わし、

R^8 はフェニル基で置換されたC1～10アルキル基を表わし、

R^9 は

1) C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC1～10アルキル基、または

2) C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたビフェニル基を表わし、

R^{10} は

1) フェニル基、または

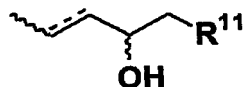
2) C1～10アルキル基を表わし、

m は1または2の整数を表わし、

E は E^1 または E^2 を表わし、

E^1 は

【化3】



を表わし、

R^{11} は

1) C1～10アルキル基、

2) C1～10アルキルチオ基、または

3) C3～8シクロアルキル基で置換されたC1～10アルキル基を表わし、

E^2 は

1) $U^1-U^2-U^3$ 基、または

2) 環3基を表わし、

U^1 は

1) C1～4アルキレン基、

2) C2～4アルケニレン基、

3) C2～4アルキニレン基、

4) ー環2ー基

5) C1～4アルキレン基ー環2ー基、

6) C2～4アルケニレン基ー環2ー基、または

7) C2～4アルキニレン基ー環2ー基を表わし、

U^2 は

1) 単結合、

2) $-CH_2-$ 基、

3) $-CHOH-$ 基、

4) $-O-$ 基、

5) $-S-$ 基、

6) $-SO-$ 基、

7) $-SO_2-$ 基、

8) $-NR^{12}-$ 基、または

9) カルボニル基を表わし、

R^{12} は

1) 水素原子、

2) C1～10アルキル基、または

3) C2～10アシル基を表わし、

U^3 は

1) C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチ

オ基または $NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい

C1～8アルキル基、

2) C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基または $-NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC2～8アルケニル基、

3) C1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基または $-NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC2～8アルキニル基、

4) 環3基で置換されているC1～8アルキル基、または

5) 環3基を表わし、

R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、または

2) C1～10アルキル基を表わし、

環1、環2、または環3は下記の(1)～(22)から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく：

1) C1～10アルキル基、

2) C2～10アルケニル基、

3) C2～10アルキニル基、

4) C1～10アルコキシ基、

5) C1～10アルキルチオ基、

6) ハロゲン原子、

7) 水酸基、

8) ニトロ基、

9) $-NR^{15}R^{16}$ 基、

10) C1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、

11) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルキル基、

12) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、

13) $-NR^{15}R^{16}$ 基で置換されたC1～10アルキル基、

14) 環4基、

- 15) -O-環4基、
 - 16) 環4基で置換されたC1~10アルキル基、
 - 17) 環4基で置換されたC2~10アルケニル基、
 - 18) 環4基で置換されたC2~10アルキニル基、
 - 19) 環4基で置換されたC1~10アルコキシ基、
 - 20) -O-環4基で置換されたC1~10アルキル基、
 - 21) COOR¹⁷基、
 - 22) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルコキシ基、
- R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、または
- 2) C1~10アルキル基を表わし、

環4は下記1)~9)から選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく
:

- 1) C1~10アルキル基、
- 2) C2~10アルケニル基、
- 3) C2~10アルキニル基、
- 4) C1~10アルコキシ基、
- 5) C1~10アルコキシ基で置換されたC1~10アルキル基、
- 6) ハロゲン原子、
- 7) 水酸基、
- 8) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルキル基、
- 9) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルコキシ基で置換されたC1~10アルキル基、

環1、環2、環3および環4は、各々独立して

- 1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または
- 2) 1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わす。

ただし、

- 1) Eが E^2 を表わし、 E^2 が $U^1-U^2-U^3$ 基を表わし、かつ U^1 がC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表すとき、 U^2 は $-CHOH-$ 基を表わさず、
- 2) U^3 が少なくともひとつの水酸基によって置換されたC1~8アルキル基を表すとき、 U^1-U^2 はC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表さず、
- 3) Aが A^1 を表わし、かつDが D^1 を表わすとき、Eは E^1 を表わさず、
- 4) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2-$ 基を表わし、Dが D^1 を表わし、 D^1 が $COOH$ 基を表わし、Aが A^1 を表わし、 A^1 が直鎖のC2-8アルキレン基を表わし、Eが E^2 を表わし、 E^2 が $U^1-U^2-U^3$ を表わし、 U^1 がC1~4アルキレン基を表わし、かつ U^3 がC1~8アルキル基を表わすとき、 U^2 は単結合、 $-CH_2-$ 基、 $-NR^{12}-$ 基、またはカルボニル基を表わさず、
- 5) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2-$ 基を表わし、Dが D^1 を表わし、 D^1 が $COOH$ 基を表わし、Aが A^2 を表わし、 G^1 がC1~4アルキレン基を表わし、 G^2 が $-O-$ 基または $-NR^1-$ 基を表わし、 G^3 が単結合またはC1~4アルキレン基を表わし、Eが E^2 を表わし、 E^2 が $U^1-U^2-U^3$ を表わし、 U^1 がC1~4アルキレン基を表わし、かつ U^3 がC1~8アルキル基を表わすとき、 U^2 は単結合、 $-CH_2-$ 基、 $-NR^{12}-$ 基、またはカルボニル基を表わさず、
- 6) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2-$ 基を表わし、Dが D^1 を表わし、Eが E^2 を表わし、 E^2 が $U^1-U^2-U^3$ を表わし、 U^1 がC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表わし、かつ U^2 が $-CO-$ 基を表わすとき、Aが A^1 を表わさない。))

で示される8-アザプロスタグランジン、それらの非毒性塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0025】

本明細書中、C1~4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1~8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、

ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1～10アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体である。

【0026】

本明細書中、C2～8アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～10アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル基およびそれらの異性体である。

【0027】

本明細書中、C2～8アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～10アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレンおよびテトラメチレン基である。

【0028】

本明細書中、直鎖のC2～8アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレンおよびオクタメチレン基である。

本明細書中、C1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC2～4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレンおよびブテニレン基である。

【0029】

本明細書中、直鎖のC2～8アルケニレン基とは、基中に1個または2個の二重結合を有しており、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレンおよびオクタジエニレン基である。

本明細書中、C2～4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC2～4アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレンおよびブチニレン基である。

【0030】

本明細書中、直鎖のC2～8アルキニレン基とは、基中に1個または2個の三重結合を有しており、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレンおよびオクタジイニレン基である。

本明細書中、C2～4アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン基およびそれらの異性体である。

【0031】

本明細書中、C1～10アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1～10アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C3～8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基である。

【0032】

本明細書中、C2～10アシル基とは、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、ビフェニル基とは、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、または4-フェニルフェニル基である。

一般式(I)中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

【0033】

本明細書中、 $-\text{CO}- (\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_m-\text{OH}$ 基、または $-\text{O}- (\text{CO}-\text{アミノ酸残基}-\text{NH})_m-\text{H}$ 基中のアミノ酸とは、天然のアミノ酸または異常アミノ酸を意味し、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、 β -アラニン、シスタチオニン、シスチン、ホモセリン、イソロイシン、ランチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、サルコシン、チロニン等が含まれる。

また、 $-\text{CO}- (\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_m-\text{OH}$ 基、または $-\text{O}- (\text{CO}-\text{アミノ酸残基}-\text{NH})_m-\text{H}$ 基には、アミノ基が保護基によって保護されたものも含まれる。

【0034】

本明細書中、環1、環2、または環3によって表わされる一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリアルとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アン

トラセン、スピロ [4.4] ノナン、スピロ [4.5] デカン、スピロ [5.5] ウンデカン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタ-2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタ-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

【0035】

本明細書中、環1、環2、環3、または環4によって表わされる1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルのうち、1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

【0036】

また、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモ

ルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

【0037】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シ

ス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0038】

【化22】

は紙面の向こう側(すなわち α -配置)に結合していることを表わし、

【0039】

【化23】

は紙面の手前側(すなわち β -配置)に結合していることを表わし、

【0040】

【化24】

は α -配置、 β -配置またはそれらの混合物であることを表わし、

【0041】

【化25】

は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

【0042】

一般式(I)で示される化合物は、公知の方法で非毒性の塩に変換される。

非毒性の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

【0043】

塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシ

ウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

【0044】

酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0045】

一般式(I)で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒(例えば、エタノール等)のような溶媒和物が挙げられる。

【0046】

一般式(I)で示される本発明化合物は、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50-3362号、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

一般式(I)中、Aとして好ましくは A^1 または A^2 であり、特に好ましくは A^2 である。

【0047】

環1として好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよいC3~10の

単環、または2環式炭素環アリール、もしくは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよいC3～10の単環、または2環式ヘテロ環アリールであり、特に好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよいC3～7の単環式炭素環アリール、もしくは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよいC3～7の単環式ヘテロ環アリールである。

【0048】

一般式(I)中、Dとして好ましくは D^1 または D^2 であり、特に好ましくは D^1 であり、さらに好ましくは $-COOH$ 基、または $-COOR^2$ である。

一般式(I)中、Tとして好ましくは、酸素原子、または硫黄原子であり、特に好ましくは酸素原子である。

一般式(I)中、Xとして好ましくは $-CH_2-$ 基、 $-O-$ 基、または $-S-$ 基であり、特に好ましくは $-CH_2-$ 基である。

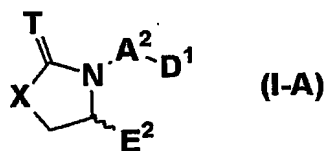
一般式(I)中、Eとして好ましくは E^2 である。

【0049】

一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、

一般式(I-A)

【化26】

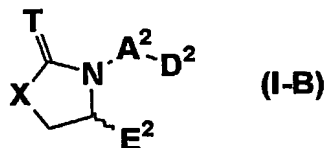


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、

一般式(I-B)

【0050】

【化27】

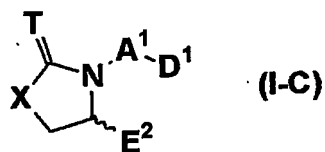


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I-C)

【0051】

【化28】

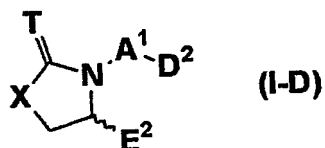


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I-D)

【0052】

【化29】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

【0053】

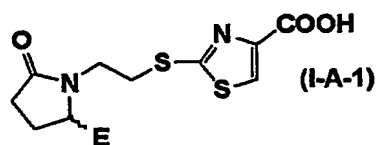
本発明の具体的な化合物としては、表1～表12で示される化合物、実施例に記載の化合物およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

特2002-058487

【0054】

【表1】

表1

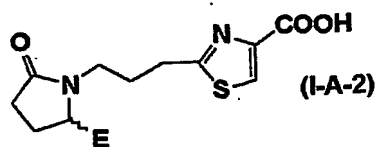


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0055】

【表2】

表2

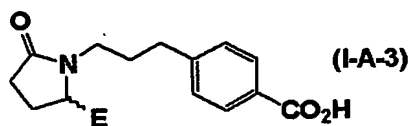


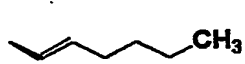
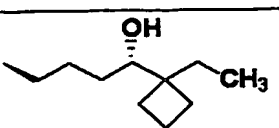
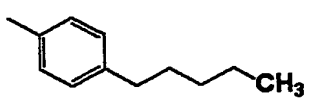
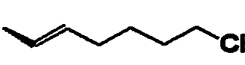
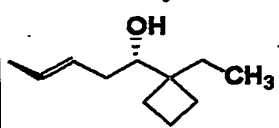
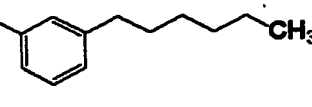
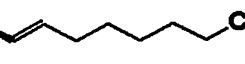
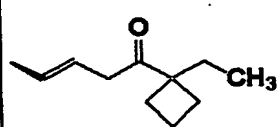
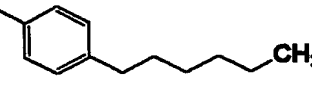
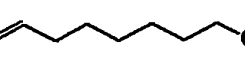
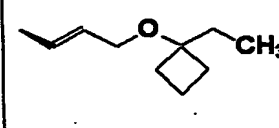
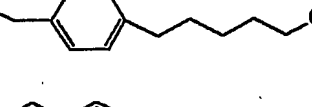
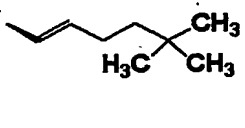
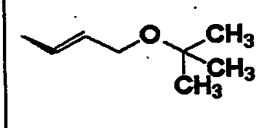
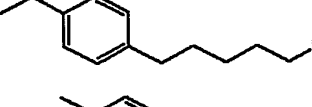
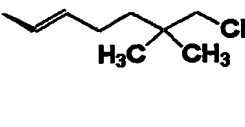
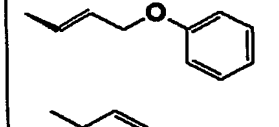
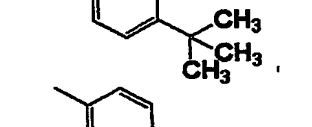
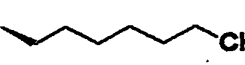
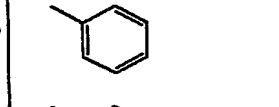
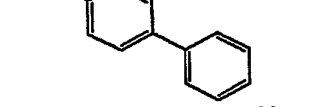
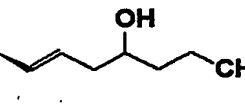
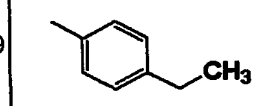
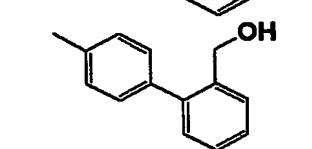
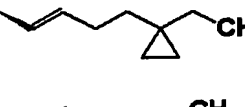
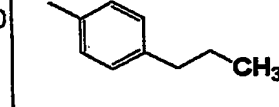
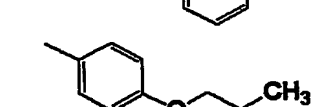
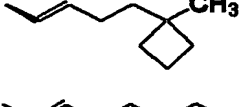
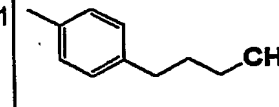
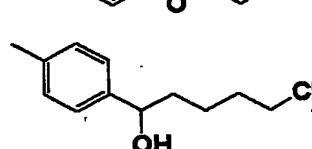

No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0056】

【表 3】

表3

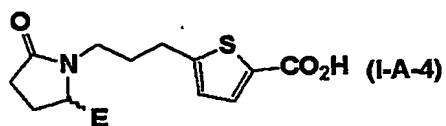


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0057】

【表 4】

表4

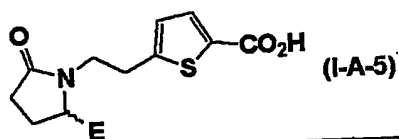


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0058】

【表5】

表5

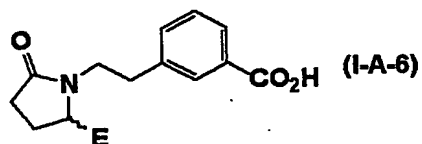


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0059】

【表 6】

表6

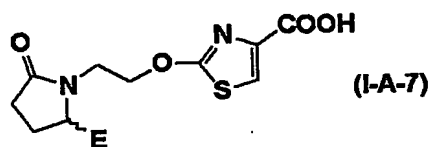



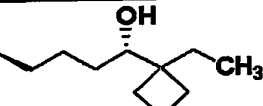
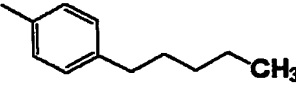

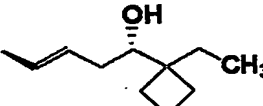
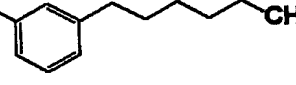

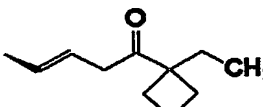
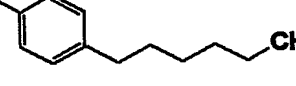

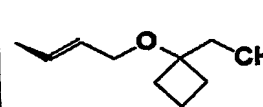
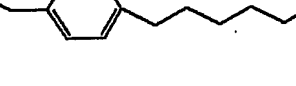
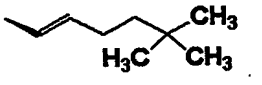
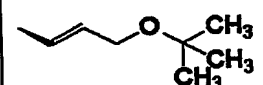
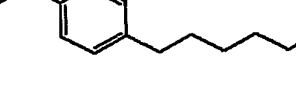
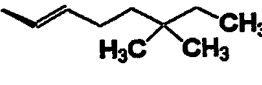
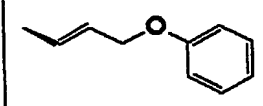
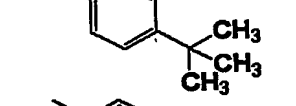

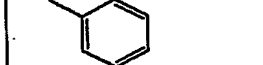
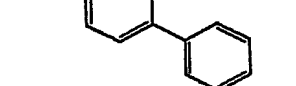
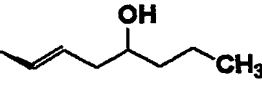
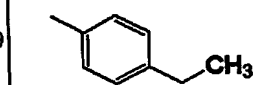
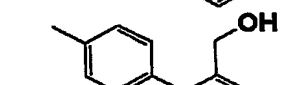
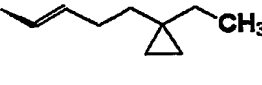
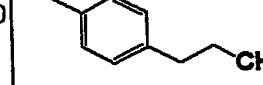

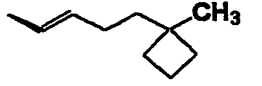
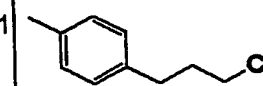

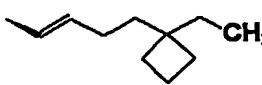
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0060】

【表 7】

表 7

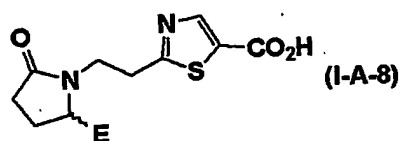


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0061】

【表 8】

表 8

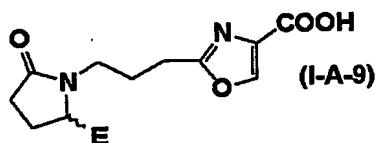



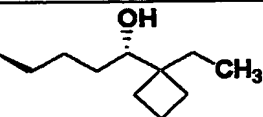
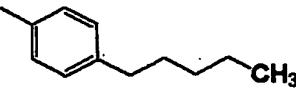

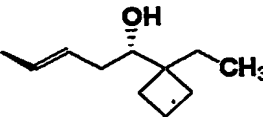
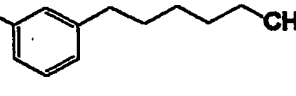

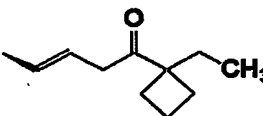
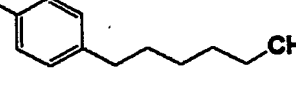

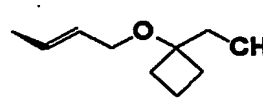
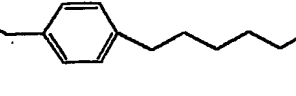
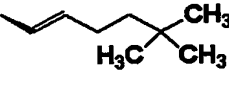
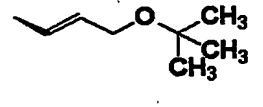
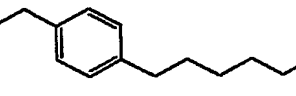
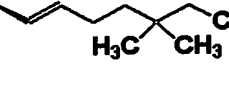
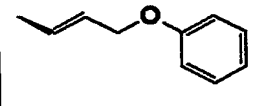
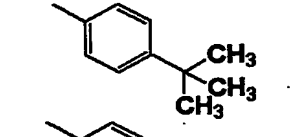

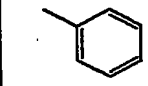
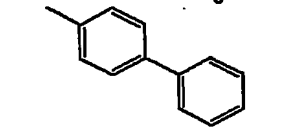
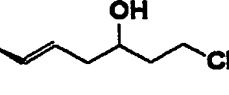
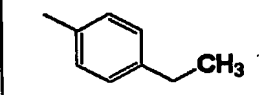
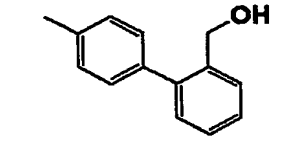
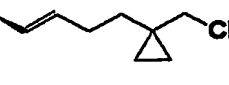
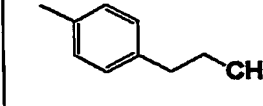
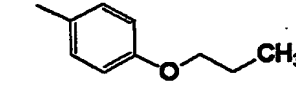
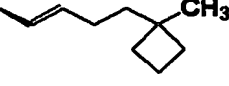
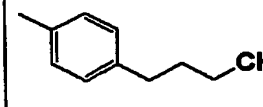
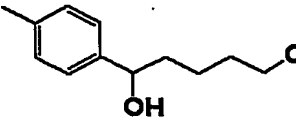
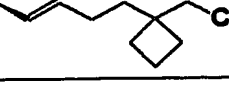
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0062】

【表 9】

表 9

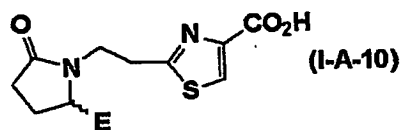


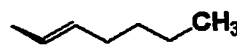
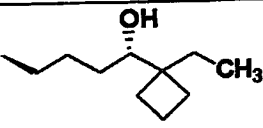
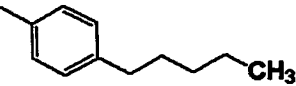

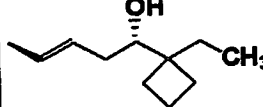
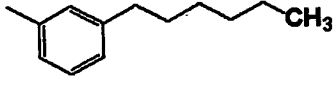
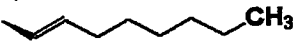
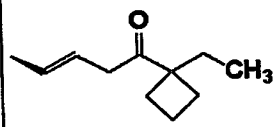
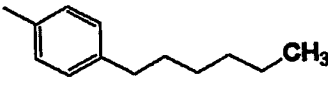
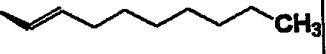
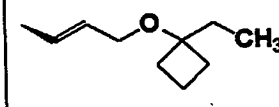
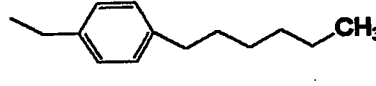
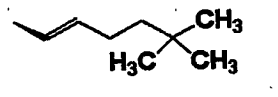
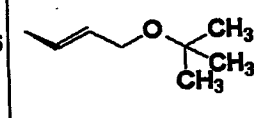
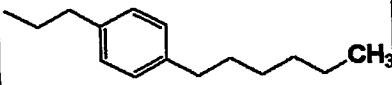
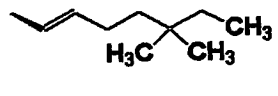
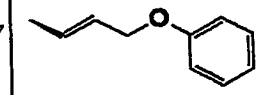
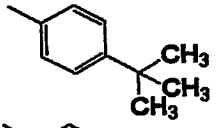
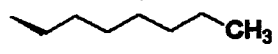
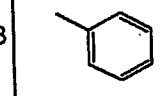
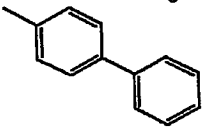
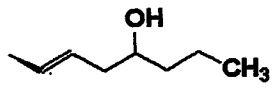
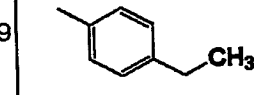
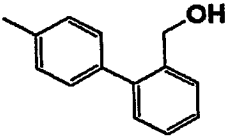
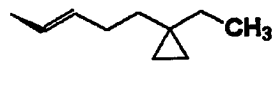
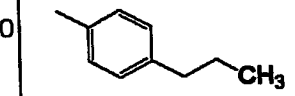
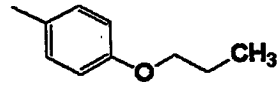
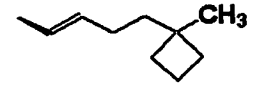
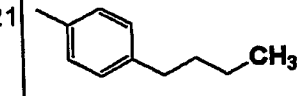
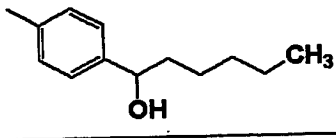
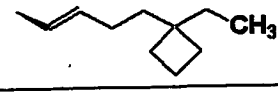
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0063】

【表10】

表10

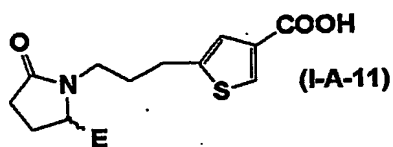


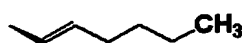
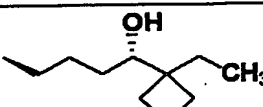
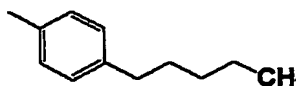

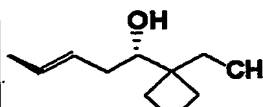
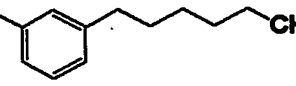
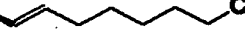
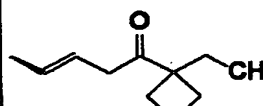
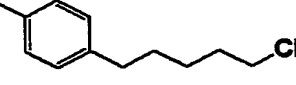

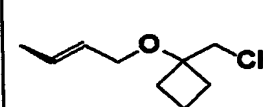
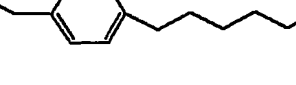
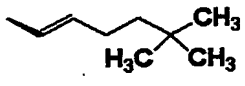
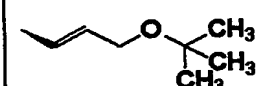
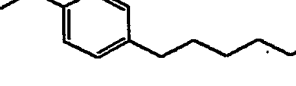
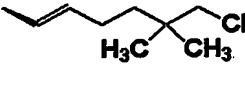
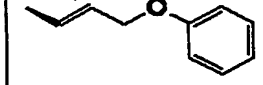
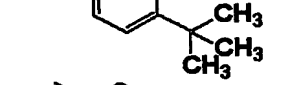
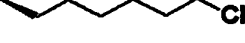
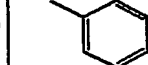
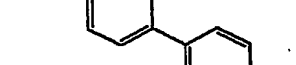
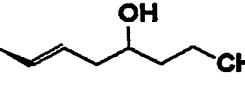
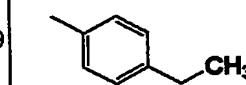
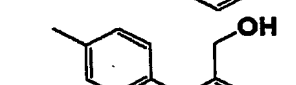
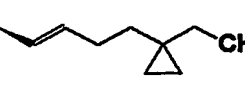
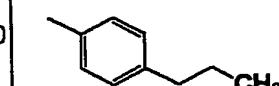
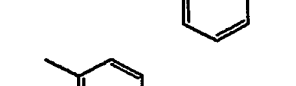
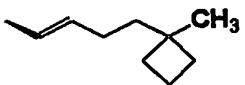
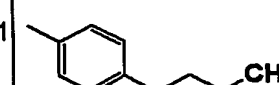
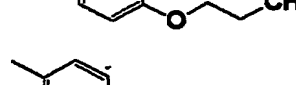
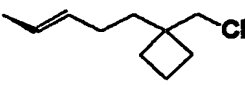
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0064】

【表 11】

表11

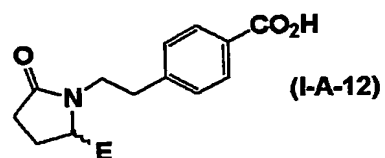


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0065】

【表 12】

表12



No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0066】

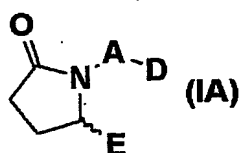
【本発明化合物の製造方法】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例で記載した方法により製造することができる。

1). 一般式 (I) で示される化合物のうち、T が酸素原子を表わし、かつ、X が $-\text{CH}_2-$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA)

【0067】

【化30】

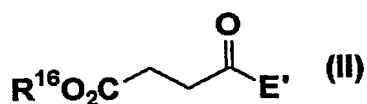


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0068】

一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II)

【化31】



(式中、 R^{16} は C1 ~ 10 アルキル基を表わし、 E' は E と同じ意味を表わすが、 E' によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシ基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物と、一般式 (III)

【0069】

【化32】



(式中、A' およびD' はAおよびDと同じ意味を表わすが、A' およびD' によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0070】

上記還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）中、還元剤（シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素化ナトリウム、ピリジンボラン等）の存在下、0～100℃で反応させることにより行うことができる。

【0071】

保護基の脱保護反応は以下の方法によって行うことができる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはホルミル基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

【0072】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃

の温度で行なわれる。

【0073】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

【0074】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

【0075】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、0～40℃の温度で行なわれる。

【0076】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン

、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0077】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

【0078】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

【0079】

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基等が挙げられる。

【0080】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TE'S)基、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Tr oc)基等が挙げられる。

【0081】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキ

シカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ピフェニル) エトキシカルボニル (Boc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

【0082】

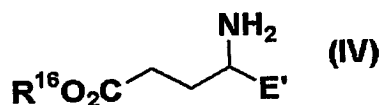
ホルミル基の保護基としては、例えば、アセタール (ジメチルアセタール等) 基等が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはホルミル基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

【0083】

2) また、一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (IV)

【化33】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (V)

【0084】

【化34】



(式中、 A^a は

A^{1a} または A^{2a} を表わし、

A^{1a} は

1) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～7 アルキレン基、

2) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～7 アルケニレン基、または

3) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～7 アルキニレン基を表わし、

A^{2a} は $-G^{1a}-G^{2a}-G^3-$ を表わし、

G^{1a} は

1) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよいC 1～3 アルキレン基、

2) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよいC 2～3 アルケニレン基、または

3) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよいC 2～3 アルキニレン基を表わし、

G^{2a} は G^2 と同じ意味を表わすが、 G^{2a} によって表わされる基に含まれるアミノ基、水酸基およびカルボキシ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

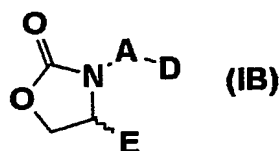
【0085】

還元的アミノ化反応、および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0086】

3) 一般式(I)で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつ、Xが $-O-$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式(1B)

【化 35】

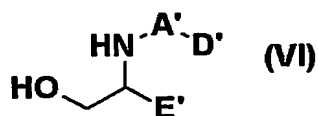


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0087】

一般式 (IB) で示される化合物は、一般式 (VI)

【化 36】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0088】

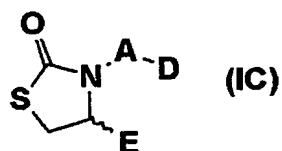
上記環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド等) 中、塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等) の存在下、カルボニル化剤 (トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、ホスゲン等) を、0~50℃で反応させることにより行うことができる。

【0089】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

4) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつ、Xが-S-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IC)

【化 37】

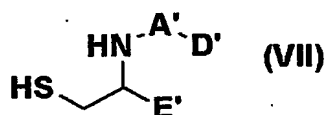


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0090】

一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (VII)

【化 38】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

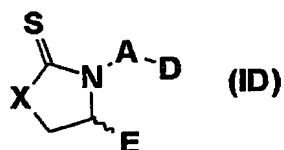
【0091】

環化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0092】

5) 一般式 (I) で示される化合物のうち、T が硫黄原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (ID)

【化 39】

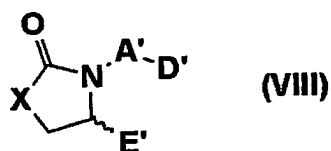


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0093】

一般式 (ID) で示される化合物は、一般式 (VII I)

【化 40】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、チオアミド化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0094】

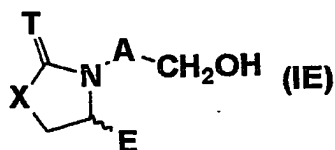
チオアミド化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (トルエン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、チオン化剤 (ローソン試薬 (2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド)、五酸化ニリン等) の存在下、0~150℃で反応させることにより行うことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0095】

6) 一般式 (I) で示される化合物のうち、D が $-CH_2OH$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IE)

【化 41】

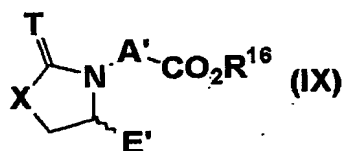


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

【0096】

一般式 (I E) で示される化合物は、一般式 (I X)

【化 4 2】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより、製造することができる。

【0097】

上記還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等) 中またはその水溶液中、還元剤 (水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等) の存在下、0~70℃で反応させることにより行うことができる。

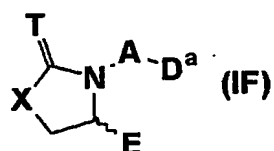
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0098】

7) 一般式 (I) で示される化合物のうち、D が $-\text{CONR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ 基、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 基、 $-\text{CONR}^6\text{SO}_2\text{R}^8$ 基、または $-\text{CO}-$ (NH-アミノ酸残基 $-\text{CO}$)_m-OH 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (I F)

【0099】

【化 4 3】

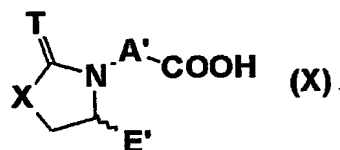


(式中、 D^a は $-\text{CONR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ 基、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 基、 $-\text{CONR}^6\text{SO}_2\text{R}^8$ 基、または $-\text{CO}-$ (NH-アミノ酸残基 $-\text{CO}$) $_m-\text{OH}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下に示す方法によっても製造することができる。

【0100】

一般式 (IF) で示される化合物は、一般式 (X)

【化 4 4】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XI-1)

【0101】

【化 4 5】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、または一般式 (XI-2)

【0102】

【化 46】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XI-3)

【0103】

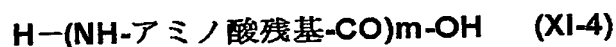
【化 47】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XI-4)

【0104】

【化 48】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式 (XI-4) で示される化合物に含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物をアミド化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより、製造することができる。

【0105】

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0106】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と 20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

【0107】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0108】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、

ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

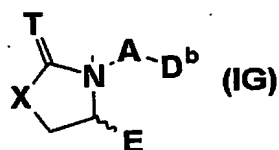
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0109】

8) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Dが-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H基または-O-CO-R¹⁰基を表わす化合物、すなわち、一般式(IG)

【0110】

【化49】

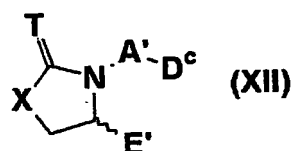


(式中、D^bは-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H基または-O-CO-R¹⁰基を表わし、その他記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

【0111】

一般式(IG)で示される化合物は、一般式(XII)

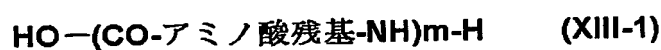
【化50】



(式中、 D^c は $-OH$ 基、または $-CH_2OH$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(XIII-1)

【0112】

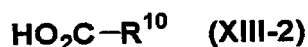
【化51】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式(XIII-1)で示される化合物に含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物、または一般式(XIII-2)

【0113】

【化52】



(式中、 R^{10} は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより、製造することができる。

【0114】

エステル化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、

(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0115】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と 20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アルコールと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

【0116】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アルコールと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0117】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3

— [3- (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDC)、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

【0118】

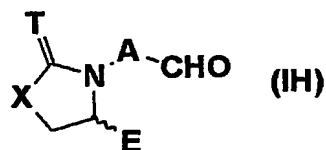
これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0119】

9) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Dがホルミル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IH)

【化53】

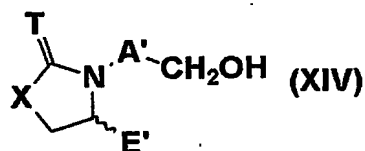


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

【0120】

一般式 (IH) で示される化合物は、一般式 (XIV)

【化54】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化反

応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより、製造することができる。

【0121】

この酸化反応は公知であり、例えば

- (1) スワン酸化 (Swern oxidation) を用いる方法、
- (2) デスーマーチン試薬 (Dess-Martin Reagent) を用いる方法、
- (3) テンポ (TEMPO) 試薬を用いる方法

等が挙げられる。

【0122】

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) スワン酸化を用いる方法は、例えば、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン等）中、オキサリルクロライドとジメチルスルホキシドを -78°C で反応させ、得られた溶液にアルコール化合物を反応させ、さらに三級アミン（トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等）と $-78\sim 20^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

【0123】

- (2) デスーマーチン試薬を用いる方法は、例えば、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、t-ブチルアルコール等）中、デスーマーチン試薬（1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン）の存在下、塩基（ピリジン等）の存在下または非存在下、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

【0124】

- (3) テンポ試薬を用いる方法は、例えば、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、酢酸エチル、水等）中またはそれらの混合溶媒中、テンポ試薬（2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ、フリーラジカル）および再酸化剤（過酸化水素水、次亜塩素酸ナトリウム、3-クロロ過安息香酸、ヨードベンゼンジアセテート、ポ

タシウムパーオキシモノスルフェート（オキシソ；商品名）等の存在下、四級アンモニウム塩（テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムブロミド等）の存在下または非存在下、無機塩（臭化ナトリウム、臭化カリウム等）の存在下または非存在下、無機塩基（炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等）の存在下または非存在下、20～60℃で反応させることにより行なわれる。

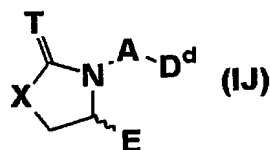
【0125】

酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコールをケトンへ酸化できるものであれば特に限定されない。例えば、ジョーンズ酸化、PCCによる酸化、三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いる酸化または「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 604-614)に記載されたものが用いられる。

【0126】

10) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Dが $-COOR^2$ 基、または $-COOR^9$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式(IJ)

【化55】

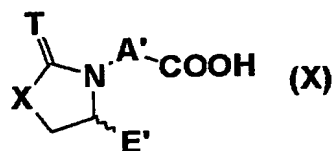


(式中、 D^d は $-COOR^2$ 基、または $-COOR^9$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

【0127】

一般式(IJ)で示される化合物は、一般式(X)

【化 56】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XV-1)

【0128】

【化 57】

$R^{17}-R^2$ (XV-1)

(式中、 R^{17} は水酸基またはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XV-2)

【0129】

【化 58】

$R^{17}-R^9$ (XV-2)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0130】

一般式 (XV-1) および (XV-2) において、 R^{17} が水酸基を表わす場合のエステル化反応は前記と同様に行うことができる。

一般式 (XV-1) および (XV-2) において、 R^{17} がハロゲン原子を表わす場合のエステル化反応は、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルアセトアミド等) 中、

塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）の存在下、0～150℃で反応させることにより行うことができる。

【0131】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

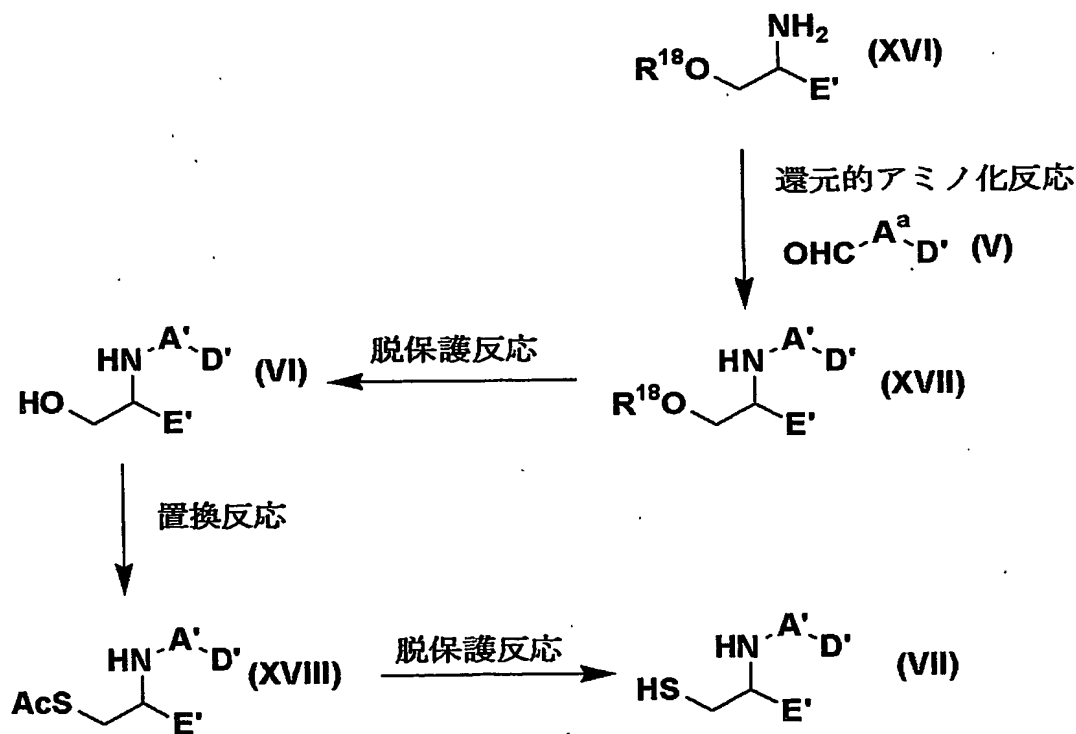
一般式 (I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(X I-1)、(X I-2)、(X I-3)、(X I-4)、(X I I I-1)、(X I I I-2)、(X V-1) および (X V-2) で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

例えば、一般式 (V I) および (V I I) で示される化合物は以下の反応工程式で示される方法により製造することができる。

【0132】

【化59】

反応工程式



【0133】

反応工程式中、 R^{18} は水酸基の保護基を表わし、Acはアセチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式中、出発原料として用いた一般式(XVI)で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0134】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0135】

【本発明化合物の薬理活性】

例えば、実験室の実験では、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験により、これらを確認した。

【0136】

(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験
スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)) に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウス EP_1 、 EP_2 、 $EP_{3\alpha}$ 、 EP_4) をそれぞれ発現したCHO細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜面分 (0.5mg/ml)、 3H - PGE_2 を含む反応液 (200 μ l) を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3ml) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した 3H - PGE_2 をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

【0137】

K_d 値は、Scatchard plotsから求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 (2.5 μ M) の非標識 PGE_2 の存在下での結合として求めた。本発明化合物による 3H - PGE_2 結合阻害作用の測定は、 3H - PGE_2 (2.5nM) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー : 10 mMリン酸カリウム (pH6.0) , 1 mM EDTA, 10 mM $MgCl_2$, 0.1M NaCl.

【0138】

各化合物の解離定数 K_i (μM) は次式により求めた。

【数1】

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d));$$

実施例4 (1) の化合物のマウス EP_2 受容体に対する結合活性 (K_i 値) は14nMであった。

【0139】

【毒性】

一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

【0140】

【医薬品への適用】

本発明化合物は、PGE受容体のうちサブタイプ EP_2 に対する結合が強く、TNF- α 産生抑制、IL-10 産生増強に関与していると考えられているため、 EP_2 受容体に結合する化合物は、免疫疾患 (筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、神経細胞死、早産、流産、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、ショック、腎炎 (急性腎炎、慢性腎炎)、腎不全、循環器系疾患 (高血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等)、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患 (骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ペーজেット症、硬直性脊椎炎、癌骨転移、変形性関節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等) 等の予防および/または治療に有用であると考えられている。さらに、骨の手術後の骨形成 (例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人

工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、骨移植代替療法、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用であると考えられる。

【0141】

また、一般式(I)で示される化合物の中には、 EP_2 受容体に結合し、かつ、 EP_4 受容体にも結合する化合物も含まれている。 EP_4 受容体に結合する化合物は、免疫疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎(急性腎炎、慢性腎炎)、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および/または治療に有用であると考えられている。また、 EP_4 受容体は粘膜保護作用にも関係しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および/または治療に有用であると考えられる。また、 EP_4 受容体は発毛および育毛作用にも関係しており、禿頭症、脱毛症等の予防および/または治療にも有用であると考えられる。また、 EP_4 受容体は子宮頸管の熟化にも関与しているため、子宮頸管熟化(促進)剤としても有用であると考えられる。

【0142】

さらに、 EP_4 受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、骨量低下疾患、例えば、

- 1) 原発性骨粗鬆症(例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等)、
- 2) 二次性骨粗鬆症(例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う

骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等)、

3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損(歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等)、骨壊死等の骨疾患の予防および/または治療に有用であるばかりでなく、骨の手術後の骨形成(例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法として有用であると考えられる。

【0143】

また、 EP_4 は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用を有し、 EP_4 受容体に結合する化合物は睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

EP_2 および EP_4 両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患に対して相加または相乗効果が期待できる。

【0144】

一般式(I)で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、

- 1) その化合物の予防および/または治療効果の補完および/または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- および/または

- 3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0145】

一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式(I)で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式(I)で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0146】

上記併用剤により、予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定され

ず、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、一般式 (I) で示される化合物の骨疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、ビスホスホネート製剤、ビタミン D 製剤、カルシウム補助剤、エストロゲン製剤、カルシトニン製剤、イソフラボン系製剤、タンパク同化ステロイド剤、ビタミン K 製剤、カテプシン K 阻害剤、プロスタグランジン類、スタチン、副甲状腺ホルモン、成長因子等が挙げられる。

【0147】

例えば、一般式 (I) で示される化合物の慢性閉塞性肺疾患および／または喘息に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、ステロイド剤、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン A_2 受容体拮抗剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、エラスターゼ阻害剤、メタロプロテアーゼ阻害剤、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

【0148】

例えば、一般式 (I) で示される化合物の関節炎または慢性関節リウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メタロプロテアーゼ阻害剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID)、ステロイド剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤等が挙げられる。

【0149】

例えば、一般式 (I) で示される化合物の勃起不全に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤等が挙げられる。

例えば、一般式 (I) で示される化合物のショックに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、エラ

スターゼ阻害剤等が挙げられる。

【0150】

例えば、一般式(I)で示される化合物の大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、一酸化窒素合成酵素阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、エラスターゼ阻害剤、インターロイキン8拮抗剤等が挙げられる。

【0151】

例えば、一般式(I)で示される化合物の急性腎炎および慢性腎炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、トロンボキサンA₂受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、アンギオテンシンII拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

【0152】

例えば、一般式(I)で示される化合物の高血圧に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシンII拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

【0153】

ホスホジエステラーゼ4阻害剤としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト(商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、シロミラスト(BY-217)、シパムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ5阻害剤としては、例えば、シルденаフィル等が挙げられる。

【0154】

ビスホスホネート製剤としては、例えば、アレンドロネートナトリウム、クロ

ドロネート二ナトリウム、パミドロネート二ナトリウム、エチドロネート二ナトリウム、イバンドロネート、インカドロネート二ナトリウム、ミノドロネート、オルパドロネート、リセドロネートナトリウム、チルドロネート、ゾレドロネート等が挙げられる。

【 0 1 5 5 】

カルシトニン製剤としては、例えば、カルシトニン、エルカトニン等が挙げられる。

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）等が挙げられる。

【 0 1 5 6 】

ステロイド剤としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

【 0 1 5 7 】

内服薬、注射剤として、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロ

プレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

【0158】

吸入剤として、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

【0159】

β_2 アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、硫酸クロルブレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソブレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R、R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

【0160】

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、برانルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

【0161】

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロ

ダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサンA₂受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

【0162】

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

【0163】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

【0164】

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

【0165】

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト(商品名アイピーディ)等が挙げられる。

【0166】

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシソール、カルボシステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸アンブロキシソール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

【0167】

成長因子としては、例えば、線維芽細胞成長因子（FGF）、血管内皮成長因子（VEGF）、肝細胞成長因子（HGF）、インシュリン様成長因子（IGF-1）等が挙げられる。

【0168】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルピナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

【0169】

利尿剤としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロラク톤、アミノフィリン等が挙げられる。

【0170】

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。
他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0171】

本発明で用いる一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0172】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1ngから100mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1ngから10mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0173】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0174】

一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

【0175】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0176】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロ

ース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0177】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0178】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

【0179】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セ

トステアリルアルコール等)、シリコン油(ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0180】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0181】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0182】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【 0 1 8 3 】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【 0 1 8 4 】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【 0 1 8 5 】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

【 0 1 8 6 】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0187】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

【0188】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0189】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用

液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0190】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0191】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0192】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0193】

【参考例および実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

【0194】

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

なお、THPはテトラヒドロピラン-2-イル基を表わし、Bocはt-ブト

キシカルボニル基を表わす。

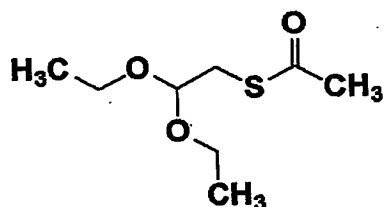
また、二種類のジアステレオマーが存在する場合、薄層シリカゲルクロマトグラフィーで、R_f 値が、より小さい化合物を高極性体、より大きい化合物を低極性体と表わすことがある。

【0195】

参考例 1

S-(2, 2-ジエトキシエチル) エタンチオエート

【化60】



アルゴン雰囲気下、ジメチルホルムアミド (20 mL) 中、2-ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (7.29 g) とチオ酢酸カリウム (4.23 g) を混合し、50℃で5時間攪拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (7.10 g) を得た。

【0196】

TLC : R_f 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

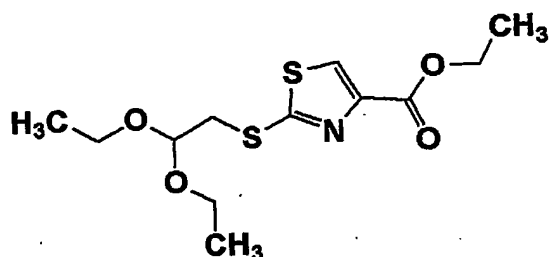
NMR (CDCl₃) : δ 4.43 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.67-3.43 (m, 4H), 3.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0197】

参考例 2

2-(2, 2-ジエトキシエチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化 6 1】



参考例 1 で製造した化合物 (1.76 g)、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.80 g) およびトリブチルホスフィン (0.19 mL) のエタノール (10 mL) 溶液に、氷冷下で炭酸カリウム (1.57 g) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

【0198】

TLC : R_f 0.40 (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

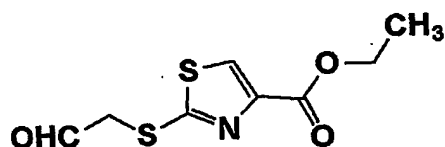
NMR (CDCl₃) : δ 8.02 (s, 1H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79-3.54 (m, 4H), 3.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

【0199】

参考例 3

2-(ホルミルメチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化 6 2】



参考例 2 で製造した化合物をエタノール (15 mL) に溶解し、2N塩酸 (5.7 mL

)を加え、60℃で3時間撹拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (714 mg) を得た。

【0200】

TLC : R_f 0.20 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) ;

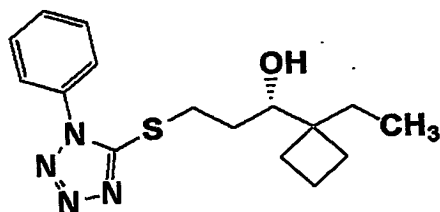
NMR (CDCl₃) : δ 9.72 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0201】

参考例4

(1S)-1-(1-エチルシクロブチル)-3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルチオ)プロパン-1-オール

【化63】



(1S)-1-(1-エチルシクロブチル)-プロパン-1,3-ジオール (8.90 g) のトルエン (110 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウムクロライド (1.56 g)、2N水酸化ナトリウム水溶液 (170 mL) を加えた。この反応溶液に、トシルクロライド (11.3 g) を内温25℃前後で加え、25℃で1時間撹拌した。反応溶液に1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール (11.0 g) を加え、60℃で1時間撹拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、分離した。水層をt-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して下記物性値を有する標題化合物 (17.9 g) を得た。

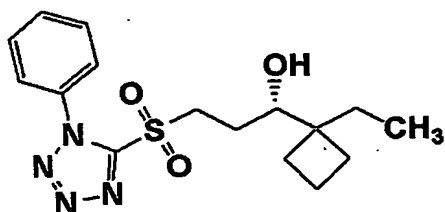
TLC : Rf 0.67 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

【0202】

参考例 5

(1S)-1-(1-エチルシクロブチル)-3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルスルホニル)プロパン-1-オール

【化64】



参考例4で製造した化合物(17.9 g)のメタノール(225 mL)溶液に、室温でOXONE(52.0g)を水(225 mL)に溶かした溶液を加え、60℃で8時間攪拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(19.7 g)を得た。

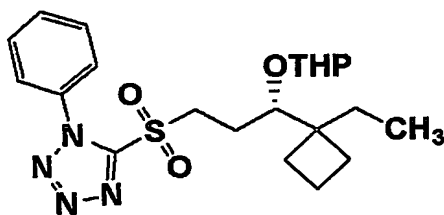
TLC : Rf 0.78 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

【0203】

参考例 6

(1S)-1-(1-エチルシクロブチル)-3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルスルホニル)-1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロパン

【化65】



アルゴン雰囲気下、参考例 5 で製造した化合物 (19.7 g) および 2, 3-ジヒドロ-2H-ピラン (5.68 g) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に、氷冷下、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (54 mg) を加え、0℃～10℃で 2 時間攪拌した。この反応溶液にトリエチルアミン (1 mL) を加えた後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=9:1→4:1) で精製して下記物性値を有する標題化合物 (15.3 g) を得た。

【0204】

TLC : Rf 0.50 and 0.45 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1) ;

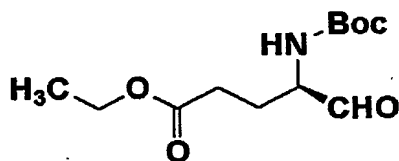
NMR (CDCl₃) : δ 7.80-7.50 (m, 5H), 4.65 (m, 0.3H), 4.44 (m, 0.7H), 4.05-3.40 (m, 5H), 2.30-1.35 (m, 16H), 1.00-0.85 (m, 3H)。

【0205】

参考例 7

(4R)-4-ホルミル-4-t-ブトキシカルボニルアミノブタン酸・エチルエステル

【化 66】



アルゴン雰囲気下、(4R)-4-t-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシペンタン酸・エチルエステル (1.62 g) およびジイソプロピルエチルアミン (6.5 ml) のジメチルスルホキシド-酢酸エチル混合溶液 (1:1, 40 mL) に、氷冷下で三酸化硫黄・ピリジン錯体 (2.96 g) を加え、氷冷下で 1 時間攪拌した。この反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.5N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (1.65 g) を得た。

【0206】

TLC : Rf 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

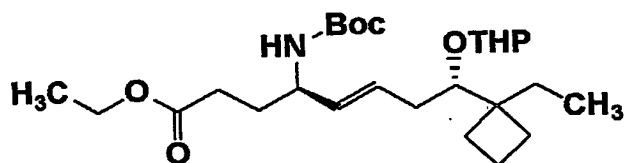
NMR (CDCl₃) : δ 9.60 (s, 1H), 5.20 (br, 1H), 4.27 (br, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60-2.20 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0207】

参考例 8

(4R, 8S, 5E) - 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-8-(1-エチルシクロブチル)-8-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)オクタ-5-エン酸・エチルエステル

【化67】



アルゴン雰囲気下、参考例6で製造した化合物 (4.31 g) の無水1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) 溶液に、-78℃で0.5M カリウム ビス(トリメチルシリル) アミドのトルエン溶液 (18.6 ml) を滴下し、1時間同温度で攪拌した。この反応溶液に参考例7で製造した化合物 (1.65 g) の1, 2-ジメトキシエタン溶液 (10 ml) を滴下し、2時間かけて0℃まで昇温した。この反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 4 : 1) で精製して下記物性値を有する標題化合物 (1.20 g) を得た。

【0208】

TLC : Rf 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

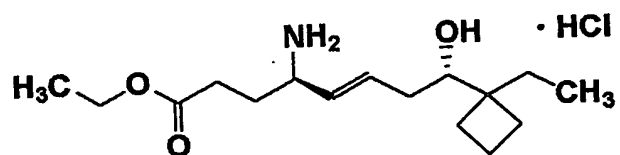
NMR (CDCl₃) : δ 5.85-5.55 (m, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.20-3.85 (m, 5H), 3.65-3.40 (m, 2H), 2.45-1.40 (m, 20H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 3H)。

【0209】

参考例 9

(4R, 8S, 5E) - 4-アミノ-8-(1-エチルシクロブチル)-8-ヒドロキシオクタ-5-エン酸・エチルエステル・塩酸塩

【化68】



参考例 8 で製造した化合物 (172 mg) のエタノール (2 ml) 溶液に、4N 塩酸ジオキサン溶液 (0.5 ml) を加え、室温で 8 時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、標題化合物 (120 mg) を得た。

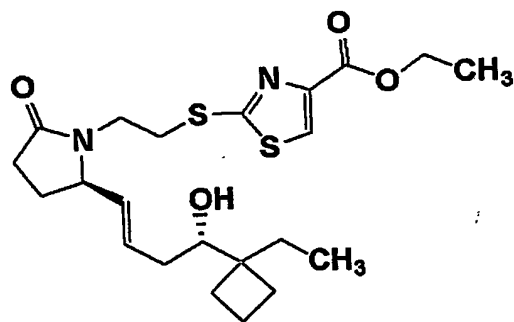
TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

【0210】

実施例 1

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタ-13-エン

【化69】



アルゴン雰囲気下、参考例 9 で製造した化合物 (120 mg) および参考例 3 で製

造した化合物 (102 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を室温で 30 分間攪拌した。この溶液にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (116 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、下記物性値を有する本発明化合物 (93 mg) を得た。

【0211】

TLC : R_f 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.02 (s, 1H), 5.82 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.56-3.35 (m, 4H), 2.50-1.55 (m, 13H), 1.40 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz 3H)。

【0212】

実施例 1 (1) ~ 1 (16)

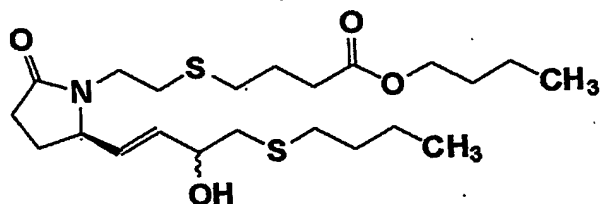
参考例 3 で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド誘導体、および参考例 9 で製造した化合物またはその代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0213】

実施例 1 (1)

(13E) - 20 - メチル - 15 - ヒドロキシ - 9 - オキソ - 5, 17 - ジチア - 8 - アザプロスター - 13 - エン酸・ブチルエステル

【化 70】



【0214】

高極性体

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.80-2.20 (m, 13H), 1.97-1.70 (m, 3H), 1.67-1.32 (m, 8H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

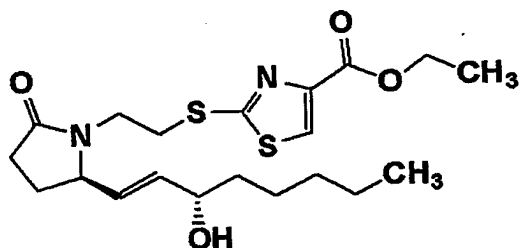
なお、15位の立体は決定していないが、単一の化合物である。

【0215】

実施例1 (2)

(15α, 13E) - 15-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チア-8-アザプロスター-13-エン

【化71】



【0216】

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.02 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 3H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.95 (bs, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.66-1.20 (m, 11H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

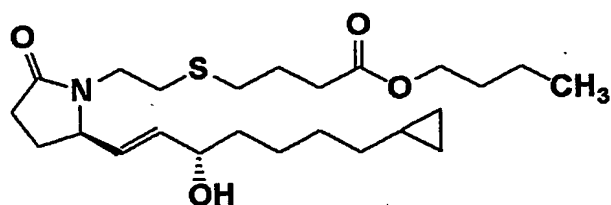
【0217】

実施例1 (3)

(15α, 13E) - 20, 20-エタノ-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5

ーチア-8-アザプロスター-13-エン酸・ブチルエステル

【化72】



【0218】

TLC : Rf 0.49 (酢酸エチル) ;

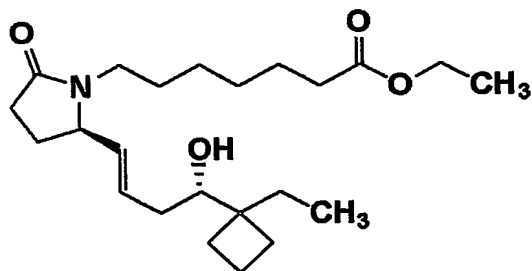
NMR (CDCl₃) : δ 5.74 (dd, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.9, 8.4 Hz, 1H), 4.21-4.03 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.73-2.20 (m, 9H), 1.98-1.18 (m, 16H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H)。

【0219】

実施例 1 (4)

(16α, 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-20-ノル-8-アザプロスター-13-エン酸・エチルエステル

【化73】



【0220】

TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.77 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3, 9

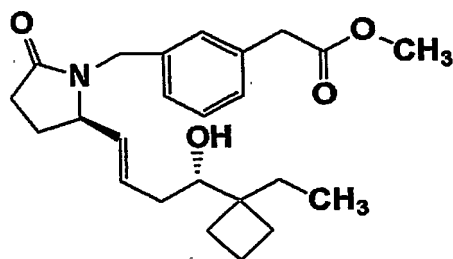
.0 Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.50-1.20 (m, 23H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0221】

実施例 1 (5)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-2, 7-(1, 3-インターフェニレン)-3, 4, 5, 6, 20-ペンタノル-8-アザプロスター-13-エン酸・メチルエステル

【化74】



【0222】

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

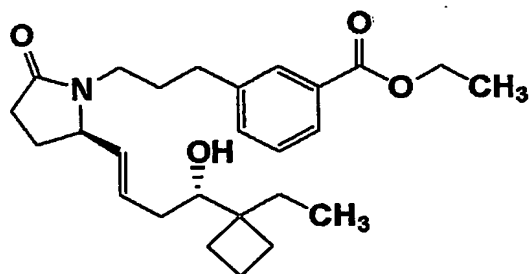
NMR (CDCl₃) : δ 7.30-7.22 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.70 (dt, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 15.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (dd, $J = 9.9, 2.1$ Hz, 1H), 2.55-1.35 (m, 14H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0223】

実施例 1 (6)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(1, 3-インターフェニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスター-13-エン酸・エチルエステル

【化 75】



【0224】

TLC : Rf 0.38(酢酸エチル) ;

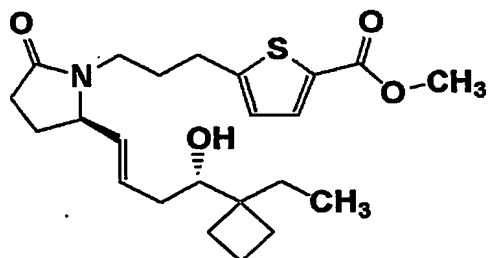
NMR (CDCl₃) : δ 7.86 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.50-2.07 (m, 4H), 2.05-1.23 (m, 16H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0225】

実施例 1 (7)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノール-8-アザプロスター-13-エン酸・メチルエステル

【化 76】



【0226】

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル) ;

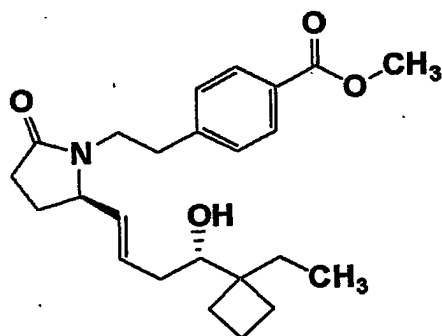
NMR (CDCl₃) : δ 7.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.10-1.37 (m, 13H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0227】

実施例 1 (8)

(16α, 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 5, 20-ペンタノル-8-アザプロスター-13-エン酸・メチルエステル

【化77】



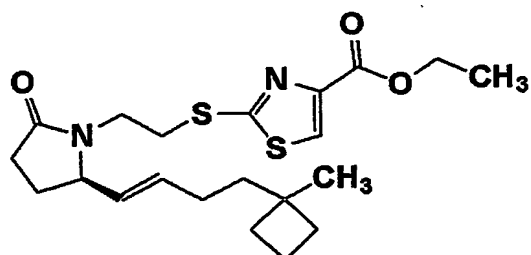
TLC : R_f 0.27 (酢酸エチル)。

【0228】

実施例 1 (9)

(13E) - 17, 17-プロパノ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスター-13-エン

【化 78】



【0229】

TLC : R_f 0.29 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

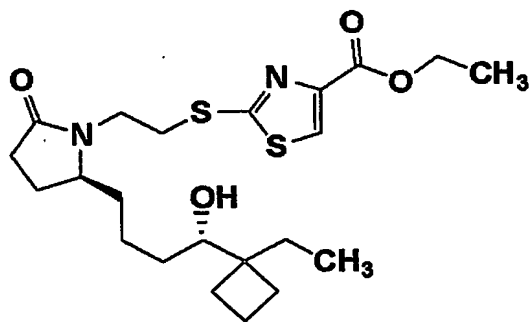
NMR (CDCl₃) : δ 8.02 (s, 1H), 5.68 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.04-1.48 (m, 8H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.05 (s, 3H).

【0230】

実施例 1 (10)

(16α) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスタン

【化 79】



【0231】

TLC : Rf 0.25 (酢酸エチル) ;

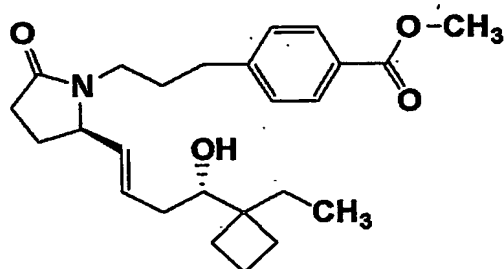
NMR (CDCl₃) : δ 8.01 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56-3.30 (m, 4H), 2.46-2.09 (m, 3H), 2.02-1.20 (m, 16H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0232】

実施例 1 (11)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスター-13-エン酸・メチルエステル

【化80】



【0233】

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

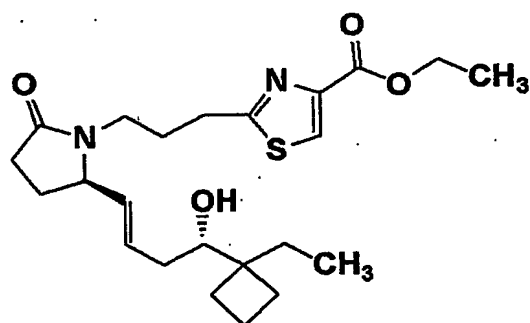
NMR (CDCl₃) : δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.45 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.66 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0234】

実施例 1 (12)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-8-アザプロスター-13-エン

【化 8 1】



【0235】

TLC : Rf 0.14 (酢酸エチル) ;

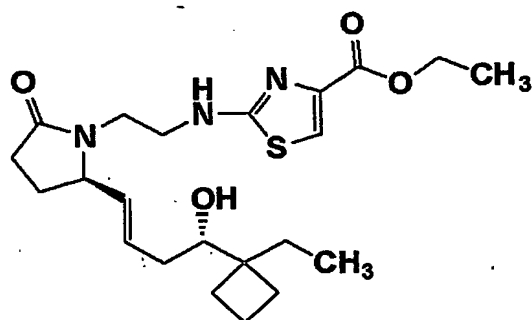
NMR (CDCl₃) : δ 8.04 (s, 1H), 5.78 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.50-1.55 (m, 17H), 1.43 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0236】

実施例 1 (13)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5, 8-ジアザプロスター-13-エン

【化 8 2】



【0237】

TLC : Rf 0.49 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

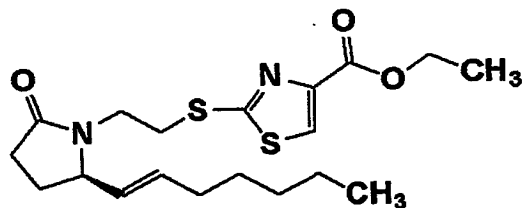
NMR (CDCl₃) : δ 7.37 (s, 1H), 6.07 (br, 1H), 5.81 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.66-3.40 (m, 5H), 2.50-1.60 (m, 14H), 1.44 (m, 1H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0238】

実施例 1 (14)

(13E) - 5 - (4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスター-13-エン

【化83】



【0239】

TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR : δ 8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.48-2.10 (m, 4H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35-1.16 (m, 5H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

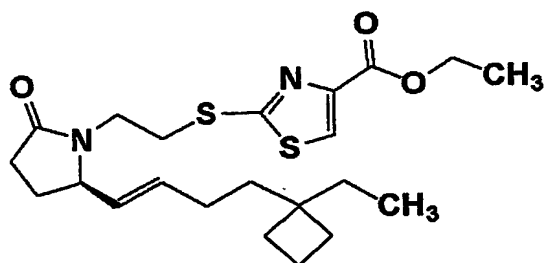
【0240】

実施例 1 (15)

(13E) - 17, 17-プロパノ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8

ーアザプロスター13-エン

【化84】



【0241】

TLC : Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

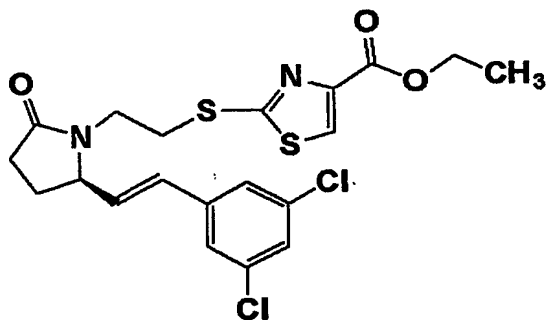
NMR(CDCl₃) : δ 8.02 (s, 1H), 5.69 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.84 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.31 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.48-2.12 (m, 3H), 1.96-1.52 (m, 8H), 1.47-1.32 (m, 8H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0242】

実施例1 (16)

(13E)-14-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノール-5-チア-8-アザプロスター13-エン

【化85】



【0243】

TLC : Rf 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

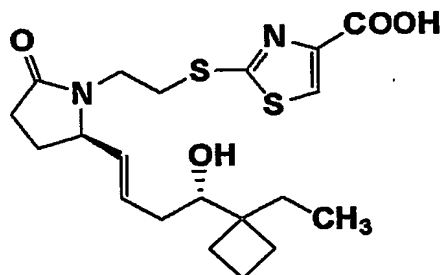
NMR(CDC_l₃) : δ 7.95 (s, 1H), 7.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 15.9, 1H), 6.04 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.56-3.28 (m, 3H), 2.55-2.14 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0244】

実施例 2

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタ-13-エン

【化86】



実施例 1 で製造した化合物 (93 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応溶液に塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) で精製して、下記物性値を有する本発明化合物 (78 mg) を得た。

【0245】

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CDC_l₃) : δ 8.08 (brs, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1

H), 4.00-2.50 (br, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.50-1.58 (m, 12H), 1.44 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【 0 2 4 6 】

実施例 2 (1) ~ 2 (16)

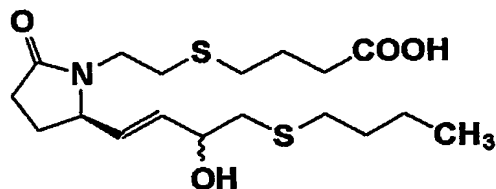
実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 1 (1) ~ 1 (16) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【 0 2 4 7 】

実施例 2 (1)

(13E) - 20 - メチル - 15 - ヒドロキシ - 9 - オキソ - 5, 17 - ジチア - 8 - アザプロスター - 13 - エン酸

【 化 8 7 】



【 0 2 4 8 】

高極性体

TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.75 (dd, J = 15.6, 4.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 15.6, 8.1 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.23-2.20 (m, 16H), 1.99-1.70 (m, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

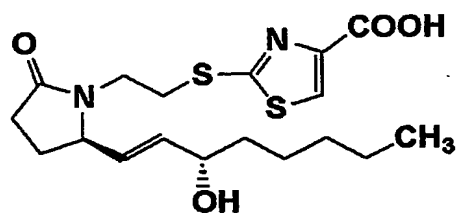
なお、15位の立体は決定していないが、単一の化合物である。

【 0 2 4 9 】

実施例 2 (2)

(15 α , 13E) - 15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チア-8-アザプロスター-13-エン

【化88】



【0250】

TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

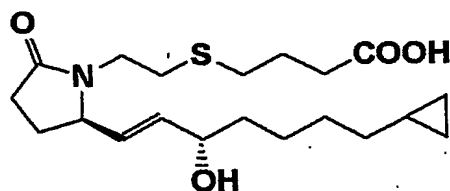
NMR (CDCl₃) : δ 8.10 (s, 1H), 5.80 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.30-3.77 (m, 5H), 3.60-3.29 (m, 3H), 2.58-2.20 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.62-1.21 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0251】

実施例 2 (3)

(15 α , 13E) - 20, 20-エタノ-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスター-13-エン酸

【化89】



【0252】

TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J = 15.3,

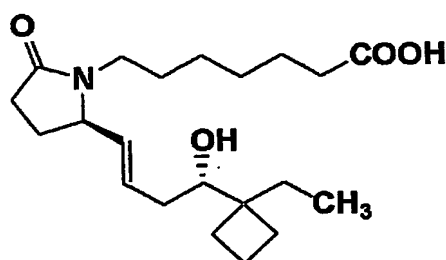
8.1, 1.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.30-2.78 (m, 2H), 2.75-2.20 (m, 10H), 1.98-1.67 (m, 3H), 1.62-1.10 (m, 8H), 0.62 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), -0.02 (m, 2H)。

【0253】

実施例 2 (4)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-20-ノル-8-アザプロスター-13-エン酸

【化90】



【0254】

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

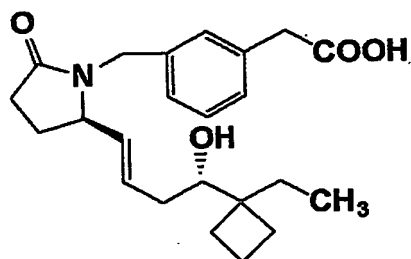
NMR (CDCl₃) : δ 5.79 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.00-3.00 (br, 2H), 3.58 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.50-1.20 (m, 24H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0255】

実施例 2 (5)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-2, 7-(1, 3-インターフェニレン)-3, 4, 5, 6, 20-ペンタノル-8-アザプロスター-13-エン酸

【化 9 1】



【0256】

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

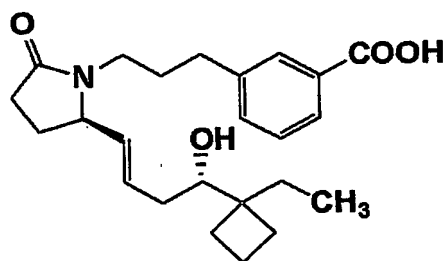
NMR (CDCl₃) : δ 7.25 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.71 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.50-3.00 (br, 2H), 3.86 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.65 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 2.55-1.50 (m, 13H), 1.44 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0257】

実施例 2 (6)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(1, 3-インターフェニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノール-8-アザプロスター-13-エン酸

【化 9 2】



【0258】

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

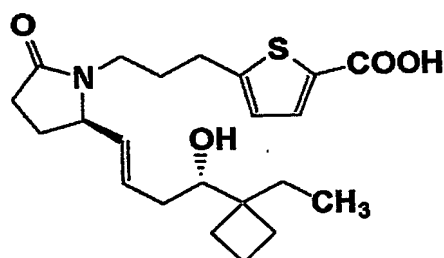
NMR (CDCl₃) : δ 7.93 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55-2.12 (m, 4H), 2.08-1.58 (m, 12H), 1.41 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。

【0259】

実施例 2 (7)

(16α, 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスター-13-エン酸

【化93】



【0260】

TLC : Rf 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

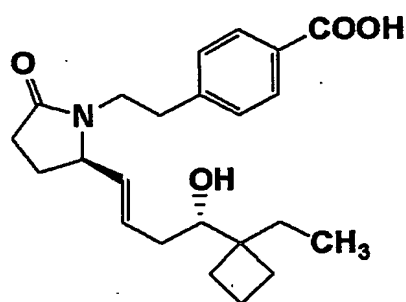
NMR (CDCl₃) : δ 7.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.65 (bs, 1H), 5.36 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55-2.18 (m, 4H), 2.11-1.58 (m, 12H), 1.41 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0261】

実施例 2 (8)

(16α, 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 5, 20-ペンタノル-8-アザプロスター-13-エン酸

【化 94】



【0262】

TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル : 酢酸 = 100 : 1) ;

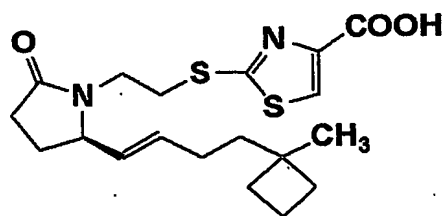
NMR (CDCl₃) : δ 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.67 (ddd, J = 15.3, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.50-1.58 (m, 13H), 1.45 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0263】

実施例 2 (9)

(13E)-17, 17-プロパノ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスター-13-エン

【化 95】



【0264】

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 5.74 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.27 (d

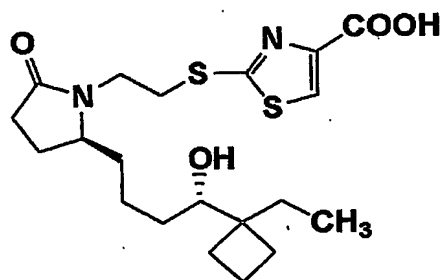
d, $J = 15.0, 8.4$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.53-2.15 (m, 3H), 2.09-1.53 (m, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H)。

【0265】

実施例 2 (10)

(16 α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化96】



【0266】

TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

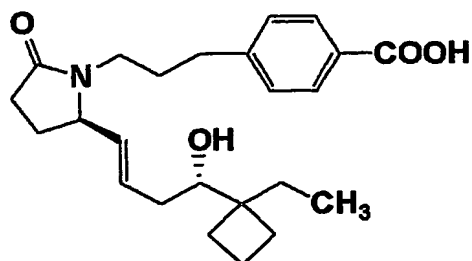
NMR (CDCl₃) : δ 8.07 (s, 1H), 5.00-4.00 (br, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.75-3.20 (m, 5H), 2.50-1.20 (m, 18H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0267】

実施例 2 (11)

(16 α , 13E)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスター-13-エン酸

【化 97】



【0268】

TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル : 酢酸 = 100 : 1) ;

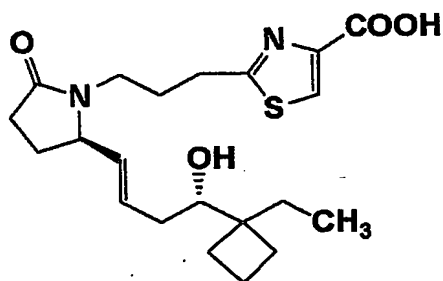
NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00-4.00 (br, 2H), 5.71 (dt, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.43 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0269】

実施例 2 (12)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-8-アザプロスター-13-エン

【化 98】



【0270】

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

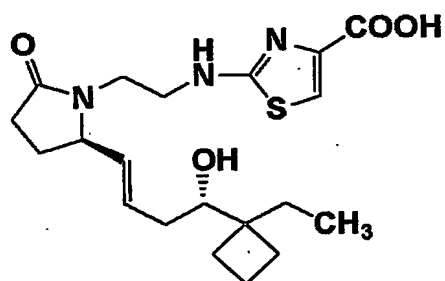
NMR (CDCl₃) : δ 8.13 (s, 1H), 5.81 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 5.50-4.00 (br, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50-1.60 (m, 15H), 1.45 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0271】

実施例 2 (13)

(16 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5, 8-ジアザプロスター-13-エン

【化99】



【0272】

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

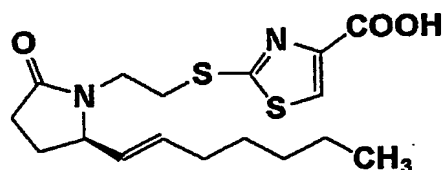
NMR (CDCl₃) : δ 11.78 (br, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.03 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 5H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.42 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0273】

実施例 2 (14)

(13E) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスター-13-エン

【化100】



【0274】

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

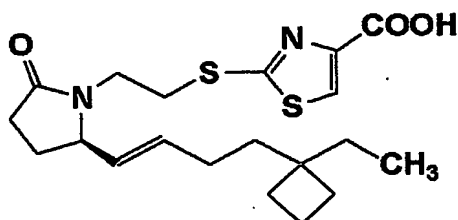
NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 5.72 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0275】

実施例 2 (15)

(13E)-17, 17-プロパノ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスター-13-エン

【化101】



【0276】

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.09 (s, 1H), 5.74 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.23 (m, 2H), 2.54-2.16 (m, 3H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 7H) ,

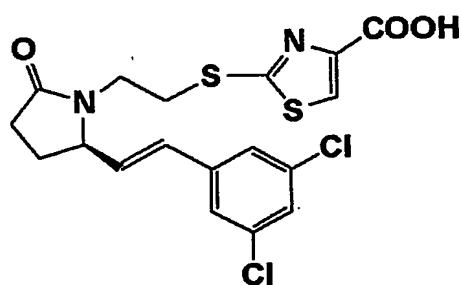
1.52-1.40 (m, 4H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0277】

実施例 2 (16)

(13E)-14-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノール-5-チア-8-アザプロスター-13-エン

【化102】



【0278】

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

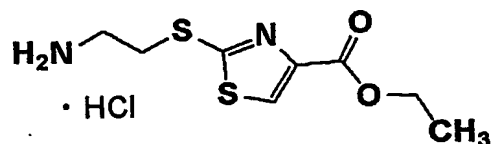
NMR(CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 7.27 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 15.6, 1H), 6.07 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.62-2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

【0279】

参考例 10

2-(2-アミノエチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル・塩酸塩

【化103】



2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル (3.00 g) のエタノール (15 mL) 溶液にトリブチルホスフィン (25 mg)、システアミン (1.2 g) を加え室温で 16 時間攪拌した。さらにシステアミン (1.0g) を加え、室温で 3 時間、50℃で 5 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いで中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた。析出した固体を濾取し、下記物性値を有する標題化合物 (2.28 g) を得た。

【0280】

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

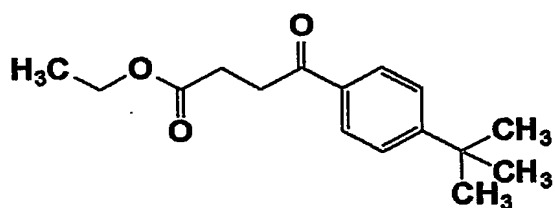
NMR (CD₃OD) : δ 8.33 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0281】

参考例 11

3-(4-tert-ブチルベンゾイル)プロパン酸・エチルエステル

【化104】



tert-ブチルベンゼン (2.00 g) の 1, 2-ジクロロエタン (30 mL) 溶液に氷冷下、塩化アルミニウム (2.2 g) を加え、エチル スクシニルクロライド (2.3 mL) を滴下し、室温で 23 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (62

9 mg) を得た。

【0282】

TLC : Rf 0.65 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

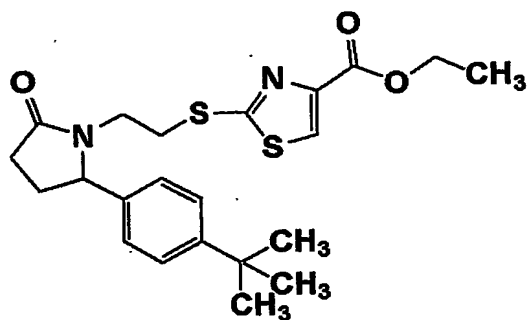
NMR (CDCl₃) : δ 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0283】

実施例 3

2-(2-(2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化105】



アルゴン気流下、参考例 10 で製造した化合物 (270 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に炭酸水素ナトリウム (84 mg) を加え 10 分間攪拌した後、酢酸 (0.12 mL) および参考例 11 で製造した化合物 (262 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応溶液に水素化シアノホウ素ナトリウム (125 mg) を加え、70℃で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水でおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 2 : 3) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (170 mg) を得た。

【0284】

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.45-3.28 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.64-2.33 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H)。

【 0 2 8 5 】

実施例 3 (1) ~ 3 (13)

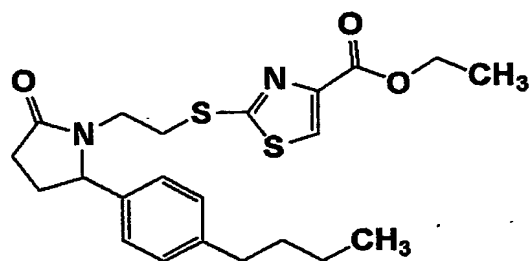
参考例 11 で製造した化合物の代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 3 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【 0 2 8 6 】

実施例 3 (1)

2 - (2 - (2 - (4 - n - ブチルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イ
ル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸 ・ エチルエステル

【 化 1 0 6 】



【 0 2 8 7 】

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

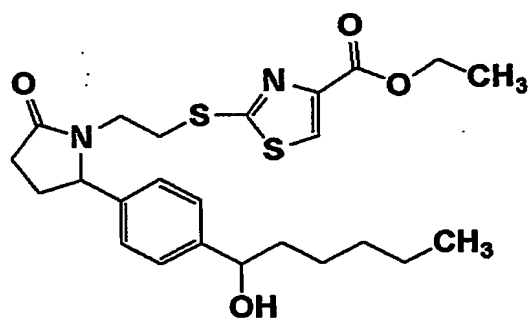
NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.64-2.35 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【 0 2 8 8 】

実施例 3 (2)

2-(2-(2-(4-((1S)-1-ヒドロキシヘキシル)フェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化 107】



【0289】

TLC : Rf 0.80 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

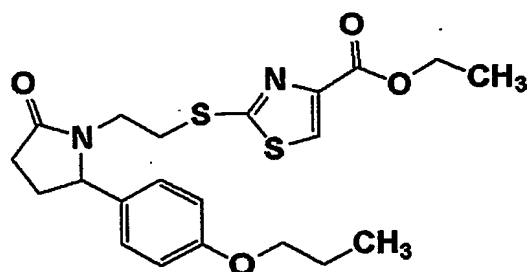
NMR (CDCl₃) : δ 7.99 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2.10-1.55 (m, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.15 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H)

【0290】

実施例 3 (3)

2-(2-(2-(4-プロポキシフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化108】



【0291】

TLC : R_f 0.15 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

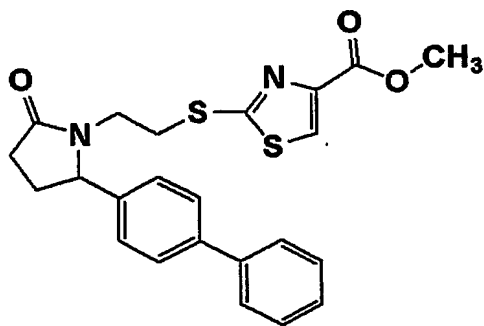
NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.76 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0292】

実施例 3 (4)

2-(2-(2-(1, 1'-ビフェニル-4-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・メチルエステル

【化109】



【0293】

TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

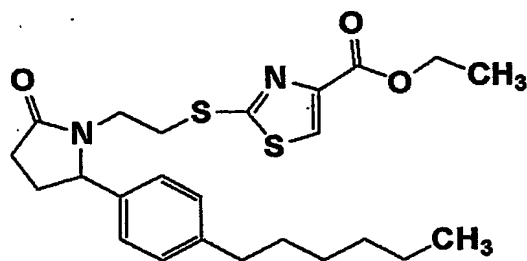
NMR (CDCl₃) : δ 7.98 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.49-7.32 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 4.89 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.06 (dt, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.64-2.37 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0294】

実施例 3 (5)

2-(2-(2-(4-n-ヘキシルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化110】



【0295】

TLC : Rf 0.34 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) ;

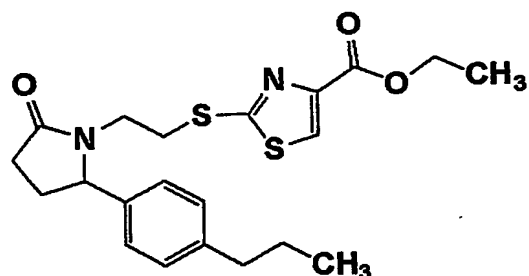
NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.44-3.29 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.63-2.33 (m, 5H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 9H), 0.93-0.82 (m, 3H)。

【0296】

実施例 3 (6)

2-(2-(2-(4-n-プロピルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化111】



【0297】

TLC : Rf 0.21 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) ;

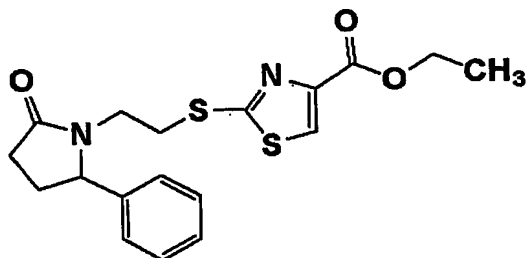
NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.00 (dt, J = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 5H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0298】

実施例 3 (7)

2-(2-(2-フェニル-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化112】



【0299】

TLC : Rf 0.15 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) ;

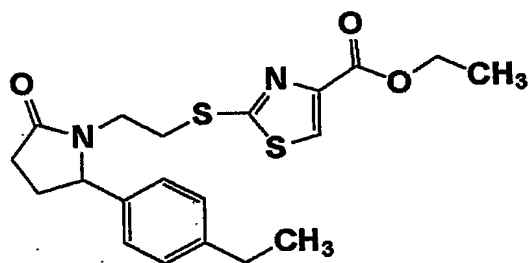
NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.83 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.46-3.30 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.64-2.35 (m, 3H), 1.99-1.83 (m, 1H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0300】

実施例 3 (8)

2- (2- (2- (4-エチルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化113】



【0301】

TLC : Rf 0.17 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) ;

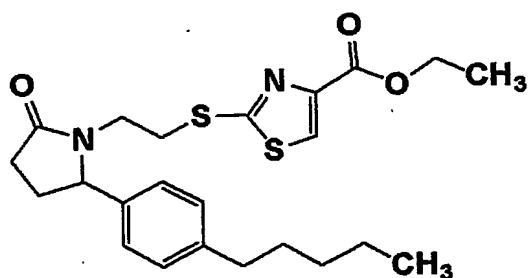
NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 4H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 3.37 (dt, J = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 3.01 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.66-2.37 (m, 5H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0302】

実施例 3 (9)

2- (2- (2- (4-n-ペンチルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化114】



【0303】

TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1);

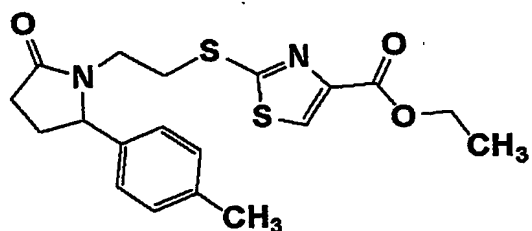
NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 4.78 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 6.6, 2.4 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 5H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.26 (m, 4H), 0.91-0.85 (m, 3H).

【0304】

実施例3 (10)

2-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化115】



【0305】

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 6.3, 2.1 Hz, 2H)

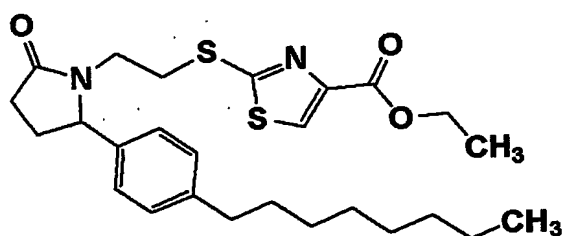
, 3.06-2.96 (m, 1H), 2.62-2.32 (m, 6H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0306】

実施例 3 (11)

2-(2-(2-(4-n-オクチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化116】



【0307】

TLC : Rf 0.25 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) ;

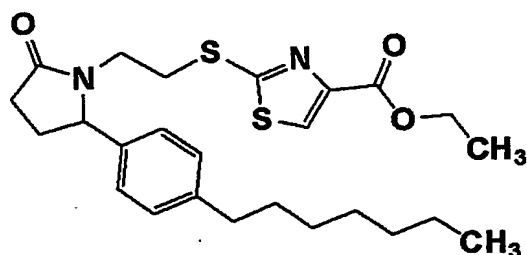
NMR(CDC1₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 6.3, 2.4 Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 5H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.23 (m, 10H), 0.92-0.85 (m, 3H)。

【0308】

実施例 3 (12)

2-(2-(2-(4-n-ヘプチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化117】



【0309】

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) ;

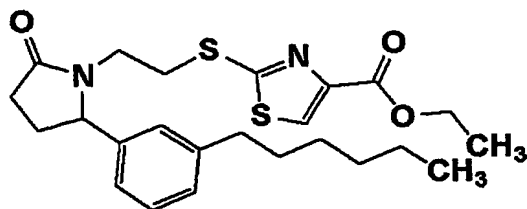
NMR(CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.19-7.05 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.63-2.34 (m, 5H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.21 (m, 8H), 0.95-0.82 (m, 3H)。

【0310】

実施例3 (13)

2-(2-(2-(3-n-ヘキシルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化118】



【0311】

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99

-3.89 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.62-2.36 (m, 5H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.37-1.22 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 3H)。

【0312】

実施例 4 ～ 4 (13)

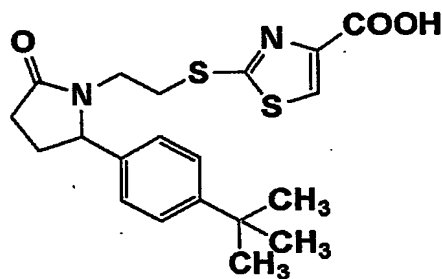
実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 3 ～ 3 (13) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0313】

実施例 4

2 - (2 - (2 - (4 - *t*-ブチルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸

【化 119】



【0314】

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

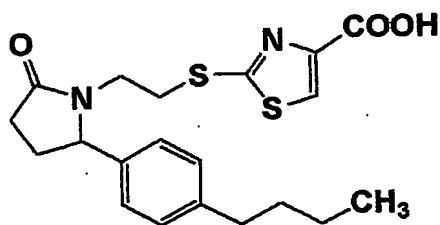
NMR (CDCl₃) : δ 8.07 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.68 (dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.69-2.39 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

【0315】

実施例 4 (1)

2 - (2 - (2 - (4 - *n*-ブチルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸

【化120】



【0316】

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 200 : 20 : 1) ;

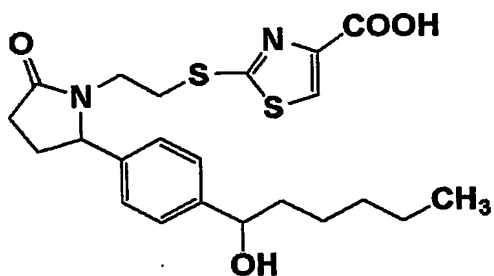
NMR (CDCl₃) : δ 8.07 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.67 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0317】

実施例 4 (2)

2-(2-(2-(4-((1S)-1-ヒドロキシヘキシル)フェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化121】



【0318】

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.07 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.77-4.63 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.35-3.07 (m, 3H), 2.71-2.4

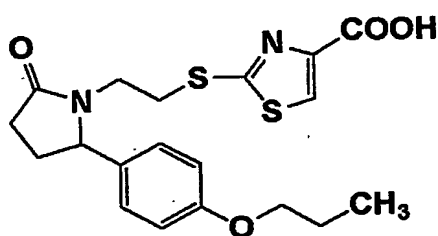
0 (m, 3H), 2.02-1.58 (m, 3H), 1.55-1.17 (m, 6H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0319】

実施例4 (3)

2-(2-(2-(4-プロポキシフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化122】



【0320】

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

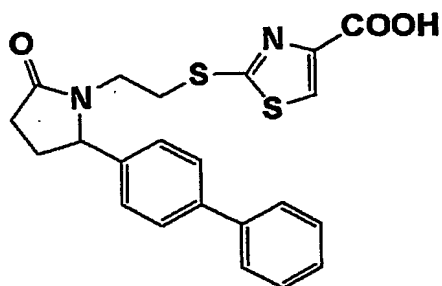
NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 7.5, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.32-3.05 (m, 3H), 2.69-2.38 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0321】

実施例4 (4)

2-(2-(2-(1, 1'-ビフェニル-4-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化 1 2 3】



【0 3 2 2】

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

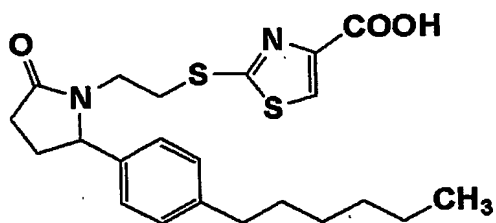
NMR (CDCl₃) : δ 8.07 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 4.76 (dd, J = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.38-3.11 (m, 3H), 2.76-2.43 (m, 3H), 2.00 (m, 1H)。

【0 3 2 3】

実施例 4 (5)

2-(2-(2-(4-n-ヘキシルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化 1 2 4】



【0 3 2 4】

TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

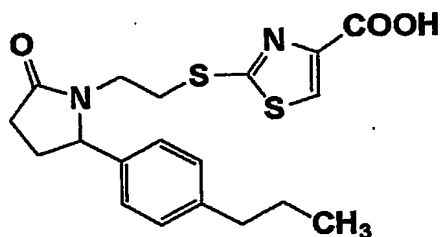
NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.71-2.40 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.43-1.24 (m, 6H), 0.95-0.83 (m, 3H)。

【0325】

実施例4 (6)

2-(2-(2-(4-n-プロピルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化125】



【0326】

TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

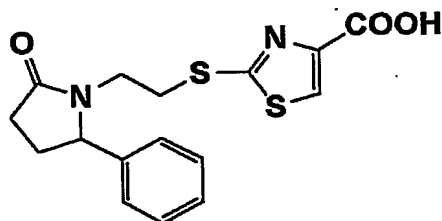
NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.11 (m, 4H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.44-3.09 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0327】

実施例4 (7)

2-(2-(2-フェニル-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化126】



【0328】

TLC : Rf 0.21 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

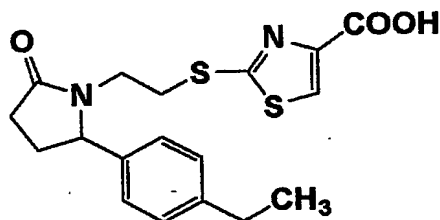
NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.34-3.10 (m, 3H), 2.71-2.42 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H)。

【0329】

実施例 4 (8)

2-(2-(2-(4-エチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化127】



【0330】

TLC : Rf 0.17 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

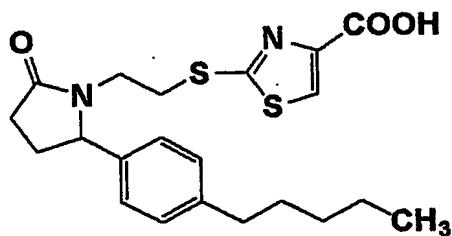
NMR (CDCl₃) : δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.29-3.12 (m, 3H), 2.71-2.41 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0331】

実施例 4 (9)

2-(2-(2-(4-n-ペンチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化128】



【0332】

TLC : Rf 0.23 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

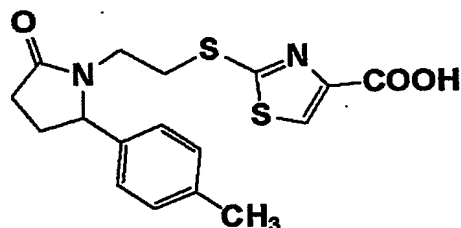
NMR (CDCl₃) : δ 8.84 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.74-4.67 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.35-3.12 (m, 3H), 2.69-2.40 (m, 5H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H), 0.93-0.85 (m, 3H)。

【0333】

実施例 4 (10)

2 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸

【化 129】



【0334】

TLC : Rf 0.17 (ジクロロエタン : メタノール = 5 : 1) ;

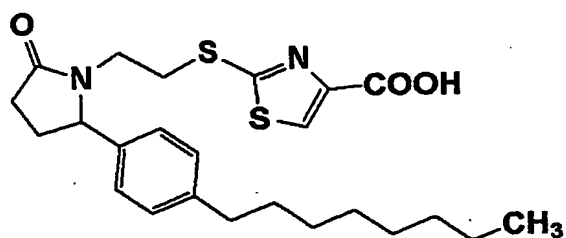
NMR(CDCl₃) : δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.30-3.03 (m, 3H), 2.69-2.41 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 1H)。

【0335】

実施例 4 (11)

2 - (2 - (2 - (4 - n - オクチルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸

【化130】



【0336】

TLC : Rf 0.32 (ジクロロエタン : メタノール = 5 : 1) ;

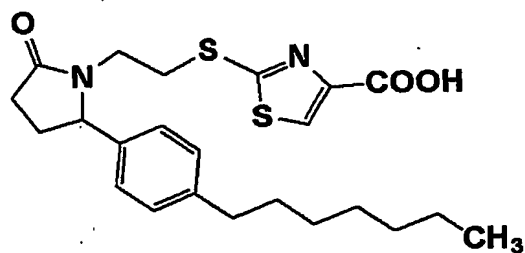
NMR(CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.67-2.40 (m, 5H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 10H), 0.96-0.82 (m, 3H)。

【0337】

実施例 4 (12)

2-(2-(2-(4-n-ヘプチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化131】



【0338】

TLC : Rf 0.16 (ジクロロエタン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 9.22 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23-7.09 (m, 4H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.36-3.12 (m, 3H), 2.69-2.39 (m, 5H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 10H), 0.96-0.82 (m, 3H)。

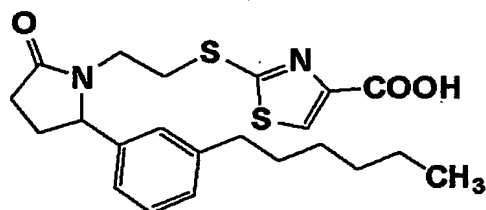
02-1.89 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 8H), 0.92-0.83 (m, 3H).

【0339】

実施例 4 (13)

2-(2-(2-(3-n-ヘキシルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化132】



【0340】

TLC : Rf 0.32 (ジクロロエタン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.30-3.07 (m, 3H), 2.69-2.41 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 6H), 0.91-0.82 (m, 3H).

【0341】

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

・ 2-(2-(2-(4-n-ブチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・α-シクロデキストリン

..... 250mg (含有量50mg)

・ カルボキシメチルセルロース カルシウム 200mg

・ ステアリン酸マグネシウム 100mg

・ 微結晶セルロース 9.2g

【0342】

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 ml づつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 バイアル中 0.2 mg の活性成分を含有するバイアル 100 本を得た。

・ 2 - (2 - (2 - (4 - n - プチルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 -
 イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸 ・ α - シクロデキストリン
 100 mg (含有量 20 mg)

・ マンニット 5 g

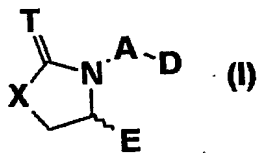
・ 蒸留水 . . . 100 ml

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I) で示される 8-アザプロスタグランジン、それらの非毒性塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物（式中の記号は明細書に記載の通り。）。

【化 1】



【効果】 式 (I) で示される化合物は、PGE受容体のうちサブタイプEP₂に対する結合が強いため、免疫疾患、喘息、神経細胞死、早産、流産、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、ショック、腎炎、腎不全、循環器系疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患等の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000185983]

1. 変更年月日 1990年 9月 2日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏 名 小野薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.